

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関
国際事務局



(43)国際公開日

2005年1月27日 (27.01.2005)

PCT

(10)国際公開番号

WO 2005/007151 A1

- (51)国際特許分類⁷: A61K 31/167, A61P 17/00, 35/00 (74)代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス (SIKS & CO.); 〒1040031 東京都中央区京橋一丁目8番7号
京橋日殖ビル8階 Tokyo (JP).
- (21)国際出願番号: PCT/JP2004/010558 (81)指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22)国際出願日: 2004年7月16日 (16.07.2004) (84)指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ヨーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (25)国際出願の言語: 日本語
- (26)国際公開の言語: 日本語
- (30)優先権データ:
特願2003-197807 2003年7月16日 (16.07.2003) JP
- (71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 株式会社医薬分子設計研究所 (INSTITUTE OF MEDICINAL MOLECULAR DESIGN, INC.) [JP/JP]; 〒1130033 東京都文京区本郷5丁目24番5号 角川本郷ビル4F Tokyo (JP).
- (72)発明者; および
- (75)発明者/出願人(米国についてのみ): 板井 昭子 (ITAI, Akiko) [JP/JP]; 〒1130033 東京都文京区本郷5丁目24番5号 角川本郷ビル4F 株式会社医薬分子設計研究所内 Tokyo (JP). 武藤 進 (MUTO, Susumu) [JP/JP]; 〒1130033 東京都文京区本郷5丁目24番5号 角川本郷ビル4F 株式会社医薬分子設計研究所内 Tokyo (JP).

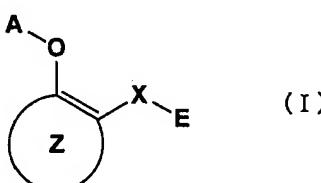
添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54)Title: CHROMATOSIS REMEDIES

WO 2005/007151 A1

(54)発明の名称: 皮膚色素沈着の治療剤



(57)Abstract: Preventive and/or therapeutic drugs for chromatosis and/or skin cancer, containing as the active ingredient substances selected from the group consisting of compounds represented by the general formula (I), pharmacologically acceptable salts of the same, and hydrates and solvates thereof: (I) wherein X is a connecting group whose main chain has 2 to 5 atoms (which group may be substituted); A is hydrogen or acetyl; E is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl; and Z is arene which may have a substituent in addition to the groups represented by the general formulae: -O-A (wherein A is as defined above) and -X-E (wherein X and E are each as defined above) or heteroarene which may have a substituent in addition to the groups represented by the general formulae: -O-A (wherein A is as defined above) and -X-E (wherein X and E are each as defined above).

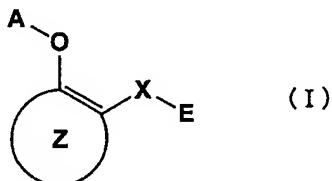
and -X-E (wherein X and E are each as defined above) or heteroarene which may have a substituent in addition to the groups represented by the general formulae: -O-A (wherein A is as defined above) and -X-E (wherein X and E are each as defined above).

[統葉有]



(57) 要約:

下記一般式 (I) :



(式中、Xは、主鎖の原子数が2ないし5である連結基（該連結基は置換基を有していてもよい）を表し、Aは、水素原子又はアセチル基を表し、Eは、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基を表し、環Zは、式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他に更に置換基を有していてもよいアレーン、又は式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他に更に置換基を有していてもよいヘテロアレーンを表す）で表される化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む、皮膚への色素沈着及び／又は皮膚癌発生の予防及び／又は治療のための医薬。

明細書

皮膚色素沈着の治療剤

技術分野

本発明は、皮膚への紫外線照射に起因する色素沈着及び皮膚癌発生の予防及び／又は治療に有効な医薬に関する。

背景技術

皮膚への紫外線照射は、皮膚に火傷に似たダメージを与え且つ皮下へ色素沈着を誘導し皮膚を黒変させる。この現象は日焼けとして良く知られているが、皮下への色素沈着のメカニズムがはっきりしてきたのは最近のことである。皮膚に紫外線があたるとその刺激により TNF（腫瘍壞死因子）、IL-1（インターロイキン-1）、bFGF（塩基性線維芽細胞成長因子）等のサイトカインが分泌され、その刺激によりメラニン産生細胞であるメラノサイトが形質変化、増殖し、メラニン色素が多量に合成され、それが表皮のケラチノサイトに移動、沈着し皮膚の黒変が起こるというものである（「American Journal of Pathology」、（米国）、2001年、第158巻、第3号、p. 943-953参照。）。

従って、紫外線照射に起因する皮膚への色素沈着を防止するためには、皮膚にあたる紫外線の抑制、メラノサイトの増殖抑制またはメラニン色素の合成阻害が考えられる。紫外線の抑制剤については、皮膚への塗布剤として実用化されているが、持続時間が短く、まだ紫外線の抑制効果も十分でない。メラニン色素の合成阻害剤についても、塗布剤として実用化されているが、その効果も十分とは言えないばかりか、その成分の代表例として知られているコウジ酸には発ガン性があることが知られるに至った。今のところ、紫外線照射に起因する皮膚の色素沈着防止については十分に有効な手段がないのが現状である。

また、皮膚への紫外線照射が、皮膚癌を発生させる原因となっていることは周知の事実となっているが、その際の発癌のメカニズムについても紫外線照射に起因する細胞の形質変化及び増殖が注目されている(「キャンサー・リサーチ(Cancer Research)」, (米国), 2002年, 第62巻, 第22号, p. 6724-6730参照。)。紫外線は細胞増殖刺激を与えると同時に組織の細胞のDNAにも損傷を与える可能性もあるため、増殖をしている細胞の中に異常増殖をするものが出現し、メラノーマ等の皮膚癌を発症するというものである。

従って、紫外線照射時のメラノサイトの安全な細胞の形質変化及び／又は増殖抑制剤は、色素沈着の抑制のみならず、皮膚癌発生の予防効果も期待できると考えられるが、これまでにそのような薬剤の報告はない。

一方、N-フェニルサリチルアミド誘導体は、米国特許第4358443号明細書に植物成長阻害剤としての開示があり、医薬としては欧州特許第0221211号明細書、特開昭62-99329号公報、及び米国特許第6117859号明細書に抗炎症剤として開示されている。また、国際公開第99/65499号パンフレット、国際公開第02/49632号パンフレット、及び国際公開第02/076918号パンフレットにNF- κ B阻害剤として、国際公開第02/051397号パンフレットにサイトカイン産生抑制剤として開示されている。

さらに、N-アリールサリチルアミド誘導体及びN-ヘテロアリールサリチルアミド誘導体は、

- (1) NF- κ B活性化阻害剤(国際公開第03/103654号パンフレット)
- (2) 癌治療剤(国際公開第03/103655号パンフレット)
- (3) 神経変性疾患治療剤(国際公開第03/103657号パンフレット)
- (4) 糖尿病治療薬(国際公開第03/103648号パンフレット)
- (5) 抗アレルギー薬(国際公開第03/103665号パンフレット)
- (6) AP-1及びNFAT活性化阻害剤(国際公開第03/103647号パンフレット)
- (7) 免疫関連プロテインキナーゼ阻害剤(国際公開第03/103658号パンフレット)

ンフレット)

として開示されている。

しかしながら、上記米国特許第4358443号明細書、欧州特許第0221211号明細書、特開昭62-99329号公報、米国特許第6117859号明細書、国際公開第99/65499号パンフレット、国際公開第02/49632号パンフレット、国際公開第02/076918号パンフレット、国際公開第02/051397号パンフレット、国際公開第03/103654号パンフレット、国際公開第03/103655号パンフレット、国際公開第03/103648号パンフレット、国際公開第03/103665号パンフレット、国際公開第03/103647号パンフレット、及び国際公開第03/103658号パンフレットには、それらに記載された化合物が、皮膚への色素沈着及び／又は皮膚癌発生の予防及び／又は治療に有用であること、ならびに紫外線照射に起因するメラノサイトの形質変化及び／又は増殖抑制作用を有することは示唆ないし教示されていない。

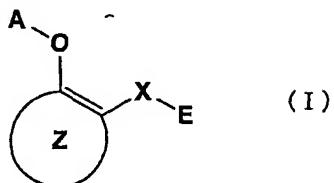
発明の開示

本発明の課題は、紫外線照射時の皮膚への色素沈着を抑制するとともに皮膚癌の発生も抑制する医薬を提供することにある。本発明者らは上記の課題を解決すべく、一般的に毒性の低いと言われ、サイトカイン遊離抑制効果の知られているサリチルアミド誘導体の紫外線刺激下でのメラノサイトの増殖抑制作用について鋭意研究した結果、N-置換サリチルアミド誘導体、とりわけN-アリールサリチルアミド誘導体、特にアニリン部分の2, 5位又は3, 5位が置換されたN-フェニルサリチルアミド誘導体、チアゾール環の4, 5位が置換されたN-(チアゾール-2-イル)サリチルアミド誘導体が、紫外線刺激下でのメラノサイトの形質変化及び増殖の抑制作用において極めて優れた活性を有しており、皮膚への色素沈着または皮膚癌発生の予防及び／又は治療を達成できることを見出した。また、さらにその類縁体であるヒドロキシアリール誘導体についても検討を行い、

本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

(1) 下記一般式 (I) :



(式中、

Xは、主鎖の原子数が2ないし5である連結基（該連結基は置換基を有していてもよい）を表し、

Aは、水素原子又はアセチル基を表し、

Eは、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基を表し、

環Zは、式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他に更に置換基を有していてもよいアレーン、又は式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他に更に置換基を有していてもよいヘテロアレーンを表す）で表される化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む、皮膚への色素沈着及び／又は皮膚癌発生の予防及び／又は治療のための医薬を提供するものである。

本発明により提供される好適な医薬としては、

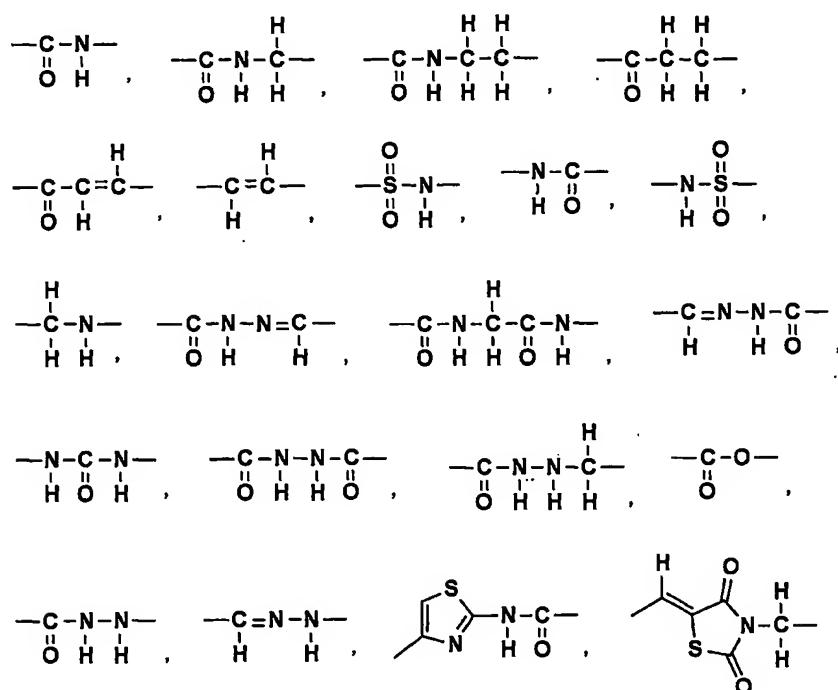
(2) Xが、下記連結基群 α より選択される基（該基は置換基を有していてもよい）であり、

Aが、水素原子又はアセチル基であり、

Eが、置換基を有していてもよいC₆～C₁₀のアリール基又は置換基を有していてもよい5ないし13員のヘテロアリール基であり、

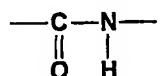
環Zが、式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他に更に置換基を有していてもよいC₆～C₁₀のアレーン、又は式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他に更に置換基を有していてもよい5ないし13員のヘテロアレーンである化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

[連結基群α] 下記式：



(式中、左側の結合手が環Zに結合し右側の結合手がEに結合する)

(3) Xが、下記式：



(式中、左側の結合手が環Zに結合し右側の結合手がEに結合する)で表される基（該基は置換基を有していてもよい）であり、

Aが、水素原子又はアセチル基であり、

Eが、置換基を有していてもよいC₆～C₁₀のアリール基又は置換基を有していてもよい5ないし13員のヘテロアリール基であり、環Zが、式-O-A(式中、Aは上記定義と同義である)及び式-X-E(式中、X及びEは上記定義と同義である)で表される基の他に更に置換基を有していてもよいC₆～C₁₀のアレーン、又は式-O-A(式中、Aは上記定義と同義である)及び式-X-E(式中、X及びEは上記定義と同義である)で表される基の他に更に置換基を有していてもよい5ないし13員のヘテロアレーンである化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(4) Aが、水素原子又はアセチル基であり、

Eが、置換基を有していてもよいフェニル基、又は置換基を有していてもよいチアゾール-2-イル基であり、

環Zが、式-O-A(式中、Aは上記定義と同義である)及び式-X-E(式中、X及びEは上記定義と同義である)で表される基の他に更に置換基を有していてもよいベンゼン環、又は式-O-A(式中、Aは上記定義と同義である)及び式-X-E(式中、X及びEは上記定義と同義である)で表される基の他に更に置換基を有していてもよいナフタレン環である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(5) Aが、水素原子であり、

Eが、2, 5-ジ置換フェニル基、3, 5-ジ置換フェニル基、又は4, 5-ジ置換チアゾール-2-イル基であり、

環Zが、式-O-A(式中、Aは上記定義と同義である)及び式-X-E(式中、X及びEは上記定義と同義である)で表される基の他に更に1ないし3個の置換基を有するベンゼン環である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(6) Aが、水素原子であり、

Eが、2, 5-ジ置換フェニル基（但し、該置換基の少なくとも1個はトリフルオロメチル基である）、3, 5-ジ置換フェニル基（但し、該置換基の少なくとも1個はトリフルオロメチル基である）、又は4, 5-ジ置換チアゾール-2-イル基であり、

環Zが、式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他に更に下記「置換基群γ-1z」から選択される基を1ないし3個有するベンゼン環である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

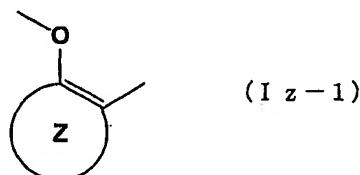
[置換基群γ-1z] ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メトキシ基、メチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル基、2-フェニルエテン-1-イル基、2, 2-ジシアノエテン-1-イル基、2-シアノ-2-(メトキシカルボニル)エテン-1-イル基、2-カルボキシ-2-シアノエテン-1-イル基、エチニル基、フェニルエチニル基、(トリメチルシリル)エチニル基、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、フェニル基、4-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-フルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2-フェネチル基、1-ヒドロキシエチル基、1-(メトキシイミノ)エチル基、1-[(ベンジルオキシ)イミノ]エチル基、2-チエニル基[チオフェン-2-イル基]、3-チエニル基[チオフェン-3-イル基]、1-ピロリル基[ピロール-1-イル基]、2-メチルチアゾール-4-イル基、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル基、2-ピリジル基[ピリジン-2-イル基]、アセチル基、イソブチリル基、ピペリジノカルボニル基、4-ベンジルピペリジノカルボニル基、(ピロール-1-イル)スルホニル基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル基、N, N-ジメチルカルバモイル基、スルファモイル基、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]スルフ

アモイル基、N, N-ジメチルスルファモイル基、アミノ基、N, N-ジメチルアミノ基、アセチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、メタンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、3-フェニルウレイド基、(3-フェニル)チオウレイド基、(4-ニトロフェニル)ジアゼニル基、{[4-(ピリジン-2-イル)スルファモイル]フェニル}ジアゼニル基

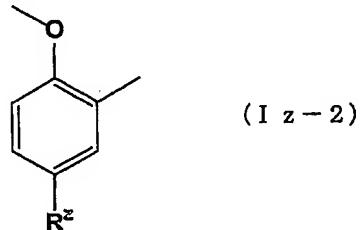
(7) Aが、水素原子であり、

Eが、下記「置換基群 $\delta - 3 e$ 」、「置換基群 $\delta - 5 e$ 」及び「置換基群 $\delta - 8 e$ 」から選択される基であり、

一般式(I)における環Zを含む下記部分構造式(Iz-1)：



が、下記式(Iz-2)：



(式中、R^zは、下記「置換基群 $\gamma - 2 z$ 」から選択される基を表す)である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

[置換基群 $\delta - 3 e$] 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-メチルスルファニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(1-ピロリジニル)-5-(トリフルオロメチル)

フェニル基、2-モルホリノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(2-ナフチルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(2,4-ジクロロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(2,2-トリフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(4-クロロ-3,5-ジメチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-ピペリジノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(4-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(4-シアノフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(4-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基

[置換基群δ-5e] 3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基、3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、3-メトキシカルボニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、3-カルボキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基

[置換基群δ-8e] 5-ブロモ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル基、5-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル基、5-シアノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル基、5-メチルチアゾール-2-イル基、4,5-ジメチルチアゾール-2-イル基、5-メチル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-(4-フルオロフェニル)-4-メチルチアゾール-2-イル基、4-メチル-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-2-イル基、4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-エチルチアゾール-2-イル基、4-エチル-5-フェニルチアゾール-2-イル基、4-イソプロピル-5-フェニルチアゾール-2-イル基、

4-ブチル-5-フェニルチアゾール-2-イル基、4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-[(2, 2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール-2-イル基、4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-(エトキシカルボニル)チアゾール-2-イル基、4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-ピペリジノチアゾール-2-イル基、4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-モルホリノチアゾール-2-イル基、4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル基、4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-(4-フェニルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル基、5-カルボキシメチル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、4, 5-ジフェニルチアゾール-2-イル基、4-ベンジル-5-フェニルチアゾール-2-イル基、5-フェニル-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル基、5-アセチル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-ベンゾイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-エトキシカルボニル-4-(ペンタフルオロフェニル)チアゾール-2-イル基、5-エトキシカルボニル-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル基、5-カルボキシ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル基、5-(エトキシカルボニル)メチル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-カルボキシ-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-プロピルカルバモイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基

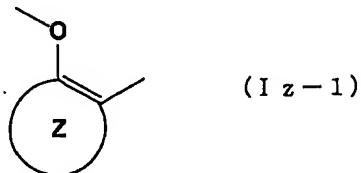
[置換基群γ-2z] ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メトキシ基、メチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル基、2-フェニルエテン-1-イル基、2, 2-ジシアノエテン-1-イル基、2-シアノ-2-(メトキシカルボニル)エテン-1-イル基、2-カルボキシ

－2－シアノエテン－1－イル基、エチニル基、フェニルエチニル基、(トリメチルシリル)エチニル基、トリフルオロメチル基、ペントフルオロエチル基、フェニル基、4－(トリフルオロメチル)フェニル基、4－フルオロフェニル基、2,4－ジフルオロフェニル基、2－フェネチル基、1－ヒドロキシエチル基、1－(メトキシイミノ)エチル基、1－[(ベンジルオキシ)イミノ]エチル基、2－チエニル基、3－チエニル基、1－ピロリル基、2－メチルチアゾール－4－イル基、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン－2－イル基、2－ピリジル基、アセチル基、イソブチリル基、ピペリジノカルボニル基、4－ベンジルピペリジノカルボニル基、(ピロール－1－イル)スルホニル基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、N－[3, 5－ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル基、N, N－ジメチルカルバモイル基、スルファモイル基、N－[3, 5－ビス(トリフルオロメチル)フェニル]スルファモイル基、N, N－ジメチルスルファモイル基、アミノ基、N, N－ジメチルアミノ基、アセチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、メタンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、3－フェニルウレイド基、(3－フェニル)チオウレイド基、(4－ニトロフェニル)ジアゼニル基、{[4－(ピリジン－2－イル)スルファモイル]フェニル}ジアゼニル基

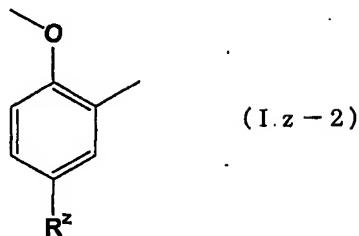
(8) Aが、水素原子であり、

Eが、上記「置換基群δ－3 e」、「置換基群δ－5 e」及び「置換基群δ－8 e」から選択される基であり、

一般式(I)における環Zを含む下記部分構造式(Iz-1)：

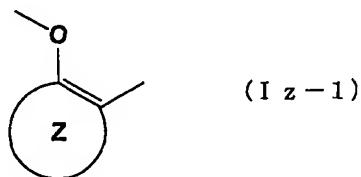


が、下記式(Iz-2)：

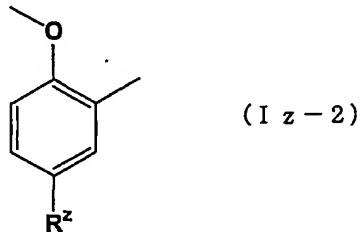


(式中、R^zは、ハロゲン原子を表す) である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(9) Aが、水素原子であり、
Eが、2, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル基、3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル基、又は4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-[(2, 2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール-2-イル基であり、
一般式(I)における環Zを含む下記部分構造式(Iz-1)：

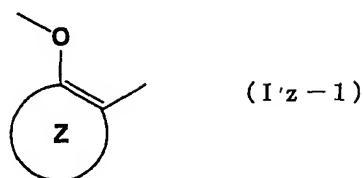


が、下記式(Iz-2)：

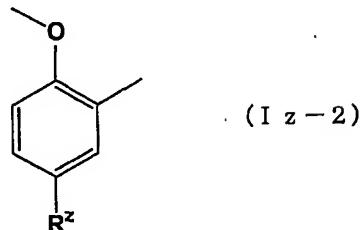


(式中、R^zは、ハロゲン原子を表す) である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(10) Aが、水素原子であり、
Eが、3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル基であり、
一般式(I)における環Zを含む下記部分構造式(Iz-1)：



が、下記式 (I z - 2) :

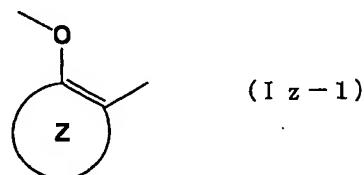


(式中、R^zは、ハロゲン原子を表す) である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

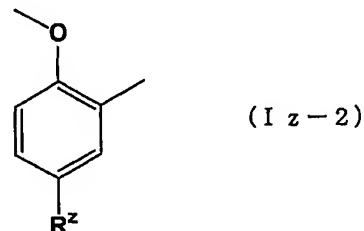
(11) Aが、水素原子であり、

Eが、置換基を有していてもよいC₆～C₁₀のアリール基又は置換基を有していてもよい5ないし13員のヘテロアリール基であり、

一般式 (I) における環Zを含む下記部分構造式 (I z - 1) :



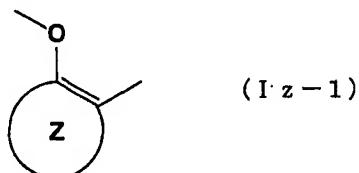
が、下記式 (I z - 2) :



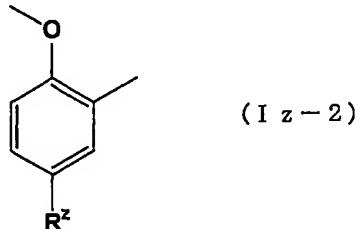
(式中、R^zは、ハロゲン原子を表す) である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物

質を有効成分として含む上記の医薬、

(12) Aが、水素原子であり、
Eが、2, 5-ジ置換フェニル基、3, 5-ジ置換フェニル基、又は4, 5-ジ
置換チアゾール-2-イル基であり、
一般式(I)における環Zを含む下記部分構造式(Iz-1)：



が、下記式(Iz-2)：



(式中、Rzは、ハロゲン原子を表す) である化合物及び薬理学的に許容される
その塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物
質を有効成分として含む上記の医薬、

(13) Aが、水素原子であり、
Eが、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基であり、
環Zが、式-O-A(式中、Aは上記定義と同義である)及び式-X-E(式中、
X及びEは上記定義と同義である)で表される基の他に更に置換基を有していて
もよいC6~C10のアレーン、又は式-O-A(式中、Aは上記定義と同義である)
及び式-X-E(式中、X及びEは上記定義と同義である)で表される基の
他に更に置換基を有していてもよい5ないし13員のヘテロアレーンである化
合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和
物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(14) 一般式(I)で表される化合物が、「国際公開第03/103647号パ

ンフレット」に記載された化合物番号1ないし555からなる群から選択される化合物である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、並びに

(15) 一般式(I)で表される化合物が、「国際公開第03/103647号パンフレット」に記載された化合物番号18ないし223、及び322ないし555からなる群から選択される化合物である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬を挙げることができる。

別の観点からは、本発明により、上記の(1)～(15)の医薬の製造のための上記の各物質の使用が提供される。

また、本発明により、ヒトを含む哺乳類動物において、皮膚への色素沈着及び／又は皮膚癌発生を予防及び／又は治療する方法であって、上記物質の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。

さらに本発明により、上記物質を含むは紫外線照射に起因するメラノサイトの形質変化及び／又は増殖の抑制剤が提供される。例えば、日焼け時の色素沈着、アトピー性皮膚炎等の皮膚の炎症に伴なうメラノサイトの形質変化及び増殖による色素沈着、増殖性刺激に起因するメラノサイトの形質変化及び増殖による色素沈着、メラノサイト増殖性の疾患における色素沈着の予防及び／又は治療などに本発明の医薬を用いることができる。

さらに別の観点からは、上記の物質を美白成分として含む化粧料が提供される。

さらに、本発明の化合物は細胞増殖性サイトカイン分泌抑制活性を示すことから、ケロイド、乾癬等の細胞細胞増殖性の皮膚疾患の予防及び／又は治療にも有用である。

発明を実施するための最良の形態

本発明の理解のために「国際公開第02/49632号パンフレット」、「国際公開第03/103654号パンフレット」、及び「国際公開第03/103647号パンフレット」の開示を参照することは有用である。上記「国際公開第02/49632号パンフレット」、「国際公開第03/103654号パンフレット」、及び「国際公開第03/103647号パンフレット」の開示の全てを参照として本明細書の開示に含める。

本発明の医薬の有効成分として一般式(I)に包含される化合物は、例えば、「国際公開第02/49632号パンフレット」、「国際公開第03/103654号パンフレット」、及び「国際公開第03/103647号パンフレット」に開示されている。

「国際公開第02/49632号パンフレット」には、

- (1) 本発明の医薬の有効成分として一般式(I)に包含される化合物の好ましい形態(38~109ページ、及び119~120ページ)；
- (2) 本発明の医薬の有効成分として一般式(I)に包含される化合物の好ましい具体例(120~156ページ)；
- (3) 本発明の医薬の有効成分として一般式(I)に包含される化合物の一般的な製造法(157~162ページ)；
- (4) 本発明の医薬の有効成分として一般式(I)に包含される化合物の製造例(167~289ページ)

等が開示されている。これらの開示の全てを参照により本明細書の開示に含める。

「国際公開第03/103654号パンフレット」には、

- (1) 本発明の医薬の有効成分として一般式(I)に包含される化合物の好ましい形態(7~74ページ)；
- (2) 本発明の医薬の有効成分として一般式(I)に包含される化合物の好ましい具体例(74~111ページ)；
- (3) 本発明の医薬の有効成分として一般式(I)に包含される化合物の一般的な製造法(112~114ページ)；

(4) 本発明の医薬の有効成分として一般式(I)に包含される化合物の製造例
(121~253ページ)

等が開示されている。これらの開示の全てを参照により本明細書の開示に含める。

「国際公開第03/103647号パンフレット」には、

(1) 本発明の医薬の有効成分として一般式(I)に包含される化合物の好ましい形態(6~81ページ);

(2) 本発明の医薬の有効成分として一般式(I)に包含される化合物の好ましい具体例(81~150ページ);

(3) 本発明の医薬の有効成分として一般式(I)に包含される化合物の一般的な製造法(151~164ページ);

(4) 本発明の医薬の有効成分として一般式(I)に包含される化合物の製造例
(168~382ページ)

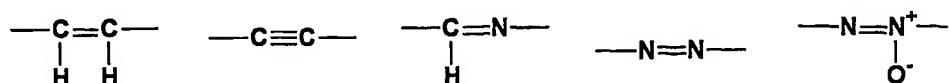
等が開示されている。これらの開示の全てを参照により本明細書の開示に含める。

以下、上記一般式(I)で表される化合物について具体的に説明する。

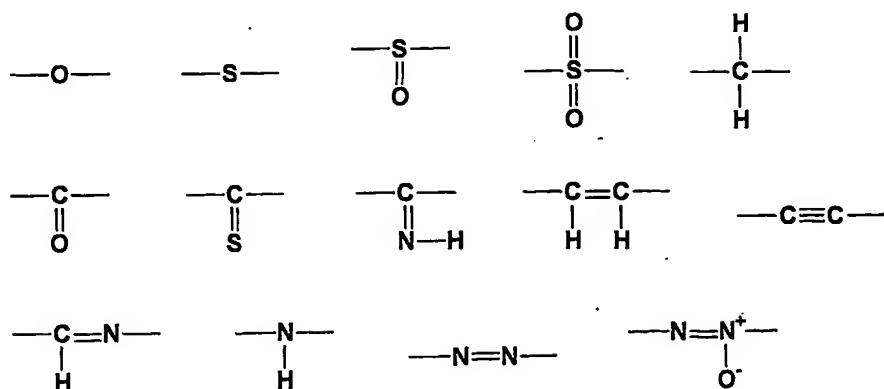
Xの定義における「主鎖の原子数が2ないし5である連結基」とは、環ZとEの間に、主鎖の原子が2ないし5個連なっている連結基を意味する。上記「主鎖の原子数」は、ヘテロ原子の有無に関わらず、環ZとEとの間に存在する原子の数が最小となるように数えるものとする。例えば、1, 2-シクロペンチレンの原子数を2個、1, 3-シクロペンチレンの原子数を3個、1, 4-フェニレンの原子数を4個、2, 6-ピリジンジイルの原子数を3個として数える。

上記「主鎖の原子数が2ないし5である連結基」は、下記2価基群 $\{-1$ より選択される基1個で形成されるか、或いは、下記2価基群 $\{-2$ より選択される基1ないし4種が2ないし4個結合して形成される。

[2価基群 $\{-1$] 下記式:



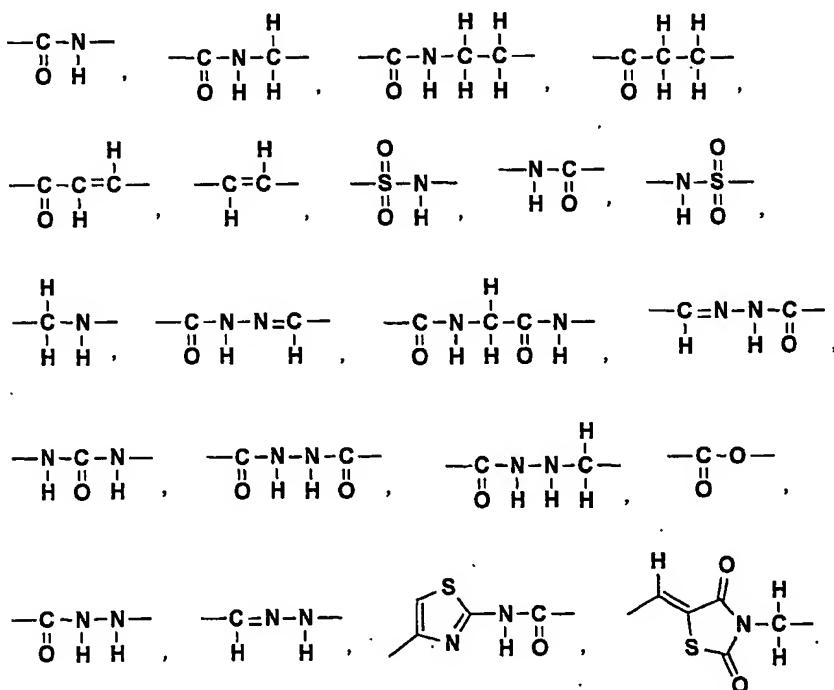
[2価基群 $\{-2$] 下記式:



該2価基が2個以上結合する場合、各基は同一であっても異なっていててもよい。

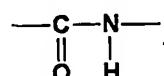
上記「主鎖の原子数が2ないし5である連結基」としては、好適には、下記連結基群 α より選択される基である。

[連結基群 α] 下記式：



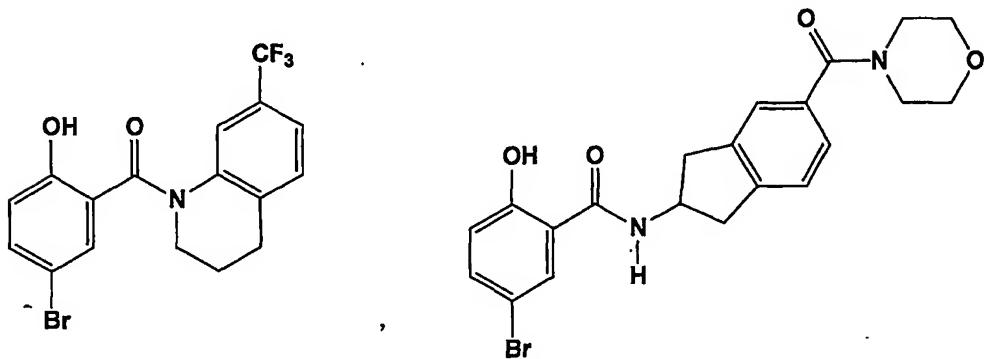
(式中、左側の結合手が環Zに結合し右側の結合手がEに結合する)

最も好適には、下記式：



(式中、左側の結合手が環Zに結合し右側の結合手がEに結合する)
で表される基である。

「主鎖の原子数が2ないし5である連結基」の定義における「該連結基は置換基を有していてもよい」の置換基としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられ、好適には、C₁～C₆のアルキル基であり、さらに好適には、メチル基である。該置換基は、環Z又はEが有する置換基と一緒にになって、それらが結合している原子と共に、置換基を有していてもよい環式基を形成してもよい。このような例としては、一般式(I)で表される化合物が、下記式：



である化合物が挙げられる。

上記一般式(I)において、Aとしては、水素原子又はアセチル基を挙げるこ
とができる、好適には水素原子である。

環Zの定義における「式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいアレーン」の「アレーン」としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素が挙げられ、例えば、ベンゼン環、ナフタレン環、アンラセン環、フェナントレン環、アセナフチレン環等が挙げられる。好適には、ベンゼン環、ナフタレン環等のC₆～C₁₀のアレーンであり、さらに好適には、ベンゼン環及びナフタレン環であり、最も好適には、ベンゼン環である。

上記環Zの定義における「式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及

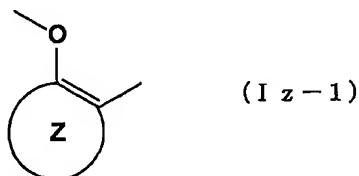
び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいアレン」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該置換基のアレン上での置換位置は特に限定されない。また、該置換基が2個以上存在する場合、それらは同一であっても異なっていてもよい。

上記環Zの定義における「式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいアレン」が「式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環」である場合、好適には、「式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他に更に1ないし3個の置換基を有するベンゼン環」であり、更に好適には、「式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他に更に1個の置換基を有するベンゼン環」である。このとき、該置換基としては、好適には、下記「置換基群γ-1z」から選択される基であり、更に好適には、ハロゲン原子及びtert-ブチル基[(1,1-ジメチル)エチル基]であり、最も好適には、ハロゲン原子である。

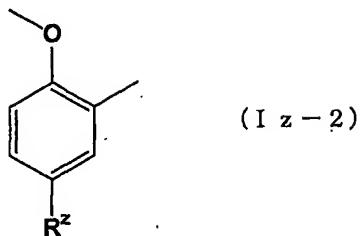
[置換基群γ-1z] ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メトキシ基、メチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、1,1,3,3-テトラメチルブチル基、2-フェニルエテン-1-イル基、2,2-ジシアノエテン-1-イル基、2-シアノ-2-(メトキシカルボニル)エテン-1-イル基、2-カルボキシ-2-シアノエテン-1-イル基、エチニル基、フェニルエチル基、(トリメチルシリル)エチニル基、トリフルオロメチル基、ペントフルオロエチル基、フェニル基、4-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-フルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2-フェネチル基、1-ヒドロキシエチル基、1-(メトキシイミノ)エチル基、1-[(ベンジルオキシ)イミノ]

エチル基、2-チエニル基〔チオフェン-2-イル基〕、3-チエニル基〔チオフェン-3-イル基〕、1-ピロリル基〔ピロール-1-イル基〕、2-メチルチアゾール-4-イル基、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-イル基、2-ピリジル基〔ピリジン-2-イル基〕、アセチル基、イソブチリル基、ピペリジノカルボニル基、4-ベンジルピペリジノカルボニル基、(ピロール-1-イル)スルホニル基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル基、N, N-ジメチルカルバモイル基、スルファモイル基、N, N-ジメチルスルファモイル基、アミノ基、N, N-ジメチルアミノ基、アセチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、メタンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、3-フェニルウレイド基、(3-フェニル)チオウレイド基、(4-ニトロフェニル)ジアゼニル基、{[4-(ピリジン-2-イル)スルファモイル]フェニル}ジアゼニル基

上記環Zの定義における「式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいアレン」が「式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環」である場合、該置換基が1個であり、一般式(I)における環Zを含む下記部分構造式(Iz-1)：



が下記式(Iz-2)：



で表される場合のR^zの位置に存在することが最も好ましい。このとき、該置換基をR^zと定義することができる。R^zとしては、好適には、下記「置換基群γ-2z」から選択される基であり、更に好適には、ハロゲン原子及びtert-ブチル基であり、最も好適には、ハロゲン原子である。

[置換基群γ-2z] ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メトキシ基、メチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル基、2-フェニルエテン-1-イル基、2, 2-ジシアノエテン-1-イル基、2-シアノ-2-(メトキシカルボニル)エテン-1-イル基、2-カルボキシ-2-シアノエテン-1-イル基、エチニル基、フェニルエチニル基、(トリメチルシリル)エチニル基、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、フェニル基、4-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-フルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2-フェネチル基、1-ヒドロキシエチル基、1-(メトキシイミノ)エチル基、1-[(ベンジルオキシ)イミノ]エチル基、2-チエニル基、3-チエニル基、1-ピロリル基、2-メチルチアゾール-4-イル基、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル基、2-ピリジル基、アセチル基、イソブチリル基、ピペリジノカルボニル基、4-ベンジルピペリジノカルボニル基、(ピロール-1-イル)スルホニル基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル基、N, N-ジメチルカルバモイル基、スルファモイル基、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]スルファモイル基、N, N-ジメチルスルファモイル基、アミノ基、N, N-ジメチルアミノ基、アセチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、メタンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、3-フェニルウレイド基、(3-フェニル)チオウレイド基、(4-ニトロフェニル)ジア

ゼニル基、{[4-(ピリジン-2-イル)スルファモイル]フェニル}ジアゼニル基

上記環Zの定義における「式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他に更に置換基を有していてもよいアレーン」が「式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他に更に置換基を有していてもよいナフタレン環」である場合、好適には、ナフタレン環である。

環Zの定義における「式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいヘテロアレーン」の「ヘテロアレーン」としては、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む単環式又は縮合多環式芳香族複素環が挙げられ、例えば、フラン環、チオフェン環、ピロール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、イミダゾール環、ピラゾール環、1, 2, 3-オキサジアゾール環、1, 2, 3-チアジアゾール環、1, 2, 3-トリアゾール環、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、1, 2, 3-トリアジン環、1, 2, 4-トリアジン環、1H-アゼピン環、1, 4-オキセピン環、1, 4-チアゼピン環、ベンゾフラン環、イソベンゾフラン環、ベンゾ[b]チオフェン環、ベンゾ[c]チオフェン環、インドール環、2H-イソインドール環、1H-インダゾール環、2H-インダゾール環、ベンゾオキサゾール環、1, 2-ベンゾイソオキサゾール環、2, 1-ベンゾイソオキサゾール環、ベンゾチアゾール環、1, 2-ベンゾイソチアゾール環、2, 1-ベンゾイソチアゾール環、1, 2, 3-ベンゾオキサジアゾール環、2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール環、1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール環、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール環、1H-ベンゾトリアゾール環、2H-ベンゾトリアゾール環、キノリン環、イソキノリン環、シンノリン環、キ

ナゾリン環、キノキサリン環、フタラジン環、ナフチリジン環、1H-1, 5-ベンゾジアゼピン環、カルバゾール環、 α -カルボリン環、 β -カルボリン環、 γ -カルボリン環、アクリジン環、フェノキサジン環、フェノチアジン環、フェナジン環、フェナントリジン環、フェナントロリン環、チアントレン環、インドリジン環、フェノキサチイン環等の5ないし14員の単環式又は縮合多環式芳香族複素環が挙げられる。好適には、5ないし13員の単環式又は縮合多環式芳香族複素環であり、さらに好適には、チオフェン環、ピリジン環、インドール環、キノキサリン環、及びカルバゾール環である。

上記環Zの定義における「式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいヘテロアレーン」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該置換基のヘテロアレーン上での置換位置は特に限定されない。また、該置換基が2個以上存在する場合、それらは同一であっても異なっていてもよい。

上記環Zの定義における「式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいヘテロアレーン」の「置換基」としては、好適には、ハロゲン原子である。

Eの定義における「置換基を有していてもよいアリール基」の「アリール基」としては、上記「炭化水素基」の定義における「アリール基」と同様の基が挙げられ、好適には、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等のC₆～C₁₀のアリール基であり、最も好適には、フェニル基である。

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいアリール基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該置換基のアリール基上での置換位置は特に限定されず、該置換基が2個以上存在する場合、それらは同一であっても異なっていてもよい。上記Eの定義における「置換基を有していてもよいアリール基」が「置換基を有

していてもよいフェニル基」である場合、好適には、「モノ置換フェニル基」、「ジ置換フェニル基」、及び「3個以上の置換基を有するフェニル基」であり、更に好適には、「ジ置換フェニル基」である。

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいアリール基」が「ジ置換フェニル基」である場合、好適な基の具体例としては、下記「置換基群δ-1e」に示す基が挙げられる。

[置換基群δ-1e] 3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基、3, 4-プロピレンジオキシフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、2, 4-ジヒドロキシフェニル基、2, 5-ジメトキシフェニル基、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、3, 5-ビス[(1, 1-ジメチル)エチル]フェニル基、2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基、4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル基、3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、3-プロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル基、3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-メチルスルファニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(1-ピロリジニル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-モルホリノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル基、2, 5-ジクロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 5-ジフルオロフェニル基、3, 5-ジニトロフェニル基、2, 5-ビス[(1,

1-ジメチル)エチル]フェニル基、5-[(1, 1-ジメチル)エチル]-2-メトキシフェニル基、3, 5-ジメチルフェニル基、4-メトキシビフェニル-3-イル基、3, 5-ジメトキシフェニル基、3, 5-ビス(メトキシカルボニル)フェニル基、2-プロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、3-メトキシカルボニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、3-カルボキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(2-ナフチルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(4-クロロ-3, 5-ジメチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(4-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(4-クロロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、3, 5-ジカルボキシフェニル基、5-イソプロピル-2-メチルフェニル基、2, 5-ジエトキシフェニル基、2, 5-ジメチルフェニル基、5-クロロ-2-シアノ基、5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシフェニル基、2-クロロ-5-ニトロフェニル基、2-メトキシ-5-(フェニルカルバモイル)フェニル基、5-アセチルアミノ-2-メトキシフェニル基、5-メトキシ-2-メチルフェニル基、2, 5-ジブトキシフェニル基、2, 5-ジイソペンチルオキシ基、5-カルバモイル-2-メトキシフェニル基、5-[(1, 1-ジメチル)プロピル]-2-フェノキシフェニル基、2-ヘキシルオキシ-5-メタンスルホニル基、5-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-2-メチルフェニル基、5-メトキシ-2-(1-ピロリル)フェニル基、5-クロロ-2-(p-トルエンスルホニル)フェニル基、2-クロロ-5-(p-トルエンスルホニル)フェニル基、2-フルオロ-5-メタンスルホニル基、2-メトキシ-5-フェノキシ基、4-メチルビフェニル

－3－イル基、2－メトキシ－5－(1－メチル－1－フェニルエチル) フェニル基、5－モルホリノ－2－ニトロフェニル基、5－フルオロー－2－(1－イミダゾリル) フェニル基、2－ブチル－5－ニトロフェニル基、5－[(1, 1－ジメチル)プロピル－2－ヒドロキシフェニル基、2－メトキシ－5－メチルフェニル基、2, 5－ジフルオロフェニル基、4－イソプロピル－2－(トリフルオロメチル) フェニル基、2－ニトロ－4－(トリフルオロメチル) フェニル基、4－ブロモ－3－(トリフルオロメチル) フェニル基、4－ブロモ－2－(トリフルオロメチル) フェニル基、2－ブロモ－4－(トリフルオロメチル) フェニル基、4－フルオロー－2－(トリフルオロメチル) フェニル基、4－イソプロポキシ－2－(トリフルオロメチル) フェニル基、4－シアノ－2－(トリフルオロメチル) フェニル基、2, 6－ジイソプロピルフェニル基、2, 6－ジメチルフェニル基、3, 4－ジメチルフェニル基、2, 4－ジクロロフェニル基、2, 3－ジメチルフェニル基、インダン－5－イル基、2, 4－ジメチルフェニル基、2, 6－ジクロロフェニル基、4－ブロモ－2－(トリフルオロメトキシ) フェニル基、3, 4－エチレンジオキシフェニル基、3－クロロ－4－シアノフェニル基、3－クロロ－4－(トリフルオロメトキシ) フェニル基、2－クロロ－4－シアノフェニル基、2, 3－ジクロロフェニル基、4－イソプロピル－3－メチルフェニル基、4－[(1, 1－ジメチル)プロピル]－2－ヒドロキシフェニル基、3－クロロ－2－シアノフェニル基、2－シアノ－4－メチルフェニル基、2, 2－ジフルオロー－1, 3－ベンゾジオキソール－4－イル基、2, 2, 3, 3－テトラフルオロー－1, 4－ベンゾジオキセン－5－イル基、3－クロロ－4－(トリフルオロメチルスルファニル) フェニル基、2－ニトロ－4－(トリフルオロメトキシ) フェニル基、2, 2－ジフルオロー－1, 3－ベンゾジオキソール－5－イル基、2－メチル－4－(トリフルオロメトキシ) フェニル基、4－ブロモ－2－フルオロフェニル基、2, 4－ビス(メタンスルホニル) フェニル基、2, 2, 3, 3－テトラフルオロー－1, 4－ベンゾジオキセン－6－イル基、2－ベンゾイル－4－クロロフェニル基、2－ブロモ－4－フルオロフェニル基、

3, 4-ジメトキシフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3-クロロ-4-メトキシフェニル基、2-クロロ-4-ニトロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2-ベンゾイル-5-メチルフェニル基、2-ブロモ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル基、3, 4-ジヘキシルオキシフェニル基、2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基、4-シアノ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル基、2-(4-シアノフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(4-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいアリール基」が「ジ置換フェニル基」である場合、更に好適には、「2, 5-ジ置換フェニル基」及び「3, 5-ジ置換フェニル基」である。

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいアリール基」が「2, 5-ジ置換フェニル基」である場合、好適な基の具体例としては、下記「置換基群δ-2e」に示す基が挙げられる。

[置換基群δ-2e] 2, 5-ジメトキシフェニル基、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-メチルスルファニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(1-ピロリジニル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-モルホリノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2, 5-ジクロロフェニル基、2, 5-ビス[(1, 1-ジメチル)エチル]フェニル基、5-[(1, 1-ジメチル)エチル]-2-メトキシフェニル基、4-メトキシビフェニル-3-イル基、2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(2-ナフチルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(2, 4-ジクロロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1

ーイル] -5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2- (2, 2; 2-トリフルオロエトキシ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2- (2-メトキシフェノキシ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2- (4-クロロ-3, 5-ジメチルフェノキシ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2- (4-メチルフェノキシ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2- (4-クロロフェノキシ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル基、5-イソプロピル-2-メチルフェニル基、2, 5-ジエトキシフェニル基、2, 5-ジメチルフェニル基、5-クロロ-2-シアノ基、5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシフェニル基、2-クロロ-5-ニトロフェニル基、2-メトキシ-5- (フェニルカルバモイル) フェニル基、5-アセチルアミノ-2-メトキシフェニル基、5-メトキシ-2-メチルフェニル基、2, 5-ジブトキシフェニル基、2, 5-ジイソペンチルオキシ基、5-カルバモイル-2-メトキシフェニル基、5- [(1, 1-ジメチル) プロピル] -2-フェノキシフェニル基、2-ヘキシルオキシ-5-メタンスルホニル基、5- (2, 2-ジメチルプロピオニル) -2-メチルフェニル基、5-メトキシ-2- (1-ピロリル) フェニル基、5-クロロ-2- (p-トルエンスルホニル) フェニル基、2-クロロ-5- (p-トルエンスルホニル) フェニル基、2-フルオロー-5-メタンスルホニル基、2-メトキシ-5-フェノキシ基、2-メトキシ-5- (1-メチル-1-フェニルエチル) フェニル基、5-モルホリノ-2-ニトロフェニル基、5-フルオロー-2- (1-イミダゾリル) フェニル基、2-ブチル-5-ニトロフェニル基、5- [(1, 1-ジメチル) プロピル] -2-ヒドロキシフェニル基、2-メトキシ-5-メチルフェニル基、2, 5-ジフルオロフェニル基、2-ベンゾイル-5-メチルフェニル基、2- (4-シアノフェノキシ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2- (4-メトキシフェノキシ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル基

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいアリール基」が「2, 5-ジ置換フェニル基」である場合、更に好適には、「2, 5-ジ置換フェニル基（但

し、該置換基の少なくとも1個はトリフルオロメチル基である)」であり、特に更に好適には、下記「置換基群 $\delta-3\text{ e}$ 」から選択される基であり、最も好適には、2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基である。

[置換基群 $\delta-3\text{ e}$] 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-メチルスルファニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(1-ピロリジニル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-モルホリノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(2-ナフチルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(2, 4-ジクロロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(2, 2-トリフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(4-クロロ-3, 5-ジメチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(4-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(4-クロロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(4-シアノフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(4-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいアリール基」が「3, 5-ジ置換フェニル基」である場合、好適な基の具体例としては、下記「置換基群 $\delta-4\text{ e}$ 」に示す基が挙げられる。

[置換基群 $\delta-4\text{ e}$] 3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、3, 5-ビス[(1, 1-ジメチル)エチル]フェニル基、

3-フルオロー-5-（トリフルオロメチル）フェニル基、3-プロモ-5-（トリフルオロメチル）フェニル基、3-メトキシ-5-（トリフルオロメチル）フェニル基、3, 5-ジフルオロフェニル基、3, 5-ジニトロフェニル基、3, 5-ジメチルフェニル基、3, 5-ジメトキシフェニル基、3, 5-ビス（メトキシカルボニル）フェニル基、3-メトキシカルボニル-5-（トリフルオロメチル）フェニル基、3-カルボキシ-5-（トリフルオロメチル）フェニル基、3, 5-ジカルボキシフェニル基

上記「置換基を有していてもよいアリール基」が「3, 5-ジ置換フェニル基」である場合、更に好適には、「3, 5-ジ置換フェニル基（但し、該置換基の少なくとも1個はトリフルオロメチル基である）」であり、特に更に好適には、下記「置換基群δ-5e」から選択される基であり、最も好適には、3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル基である。

[置換基群δ-5e] 3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル基、3-フルオロー-5-（トリフルオロメチル）フェニル基、3-プロモ-5-（トリフルオロメチル）フェニル基、3-メトキシ-5-（トリフルオロメチル）フェニル基、3-メトキシカルボニル-5-（トリフルオロメチル）フェニル基、3-カルボキシ-5-（トリフルオロメチル）フェニル基

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいアリール基」が「モノ置換フェニル基」である場合、好適な基の具体例としては、下記「置換基群δ-6e」に示す基が挙げられる。

[置換基群δ-6e] 4-メトキシフェニル基、4-クロロフェニル基、2-メトキシフェニル基、2-（トリフルオロメチル）フェニル基、3-（トリフルオロメチル）フェニル基、4-（トリフルオロメチル）フェニル基、3-クロロフェニル基、ビフェニル-3-イル基、3-アセチルフェニル基、3-（アセチルアミノ）フェニル基、3-カルバモイルフェニル基、3-メチルカルバモイルフェニル基、4-メチルフェニル基、3-（トリフルオロメトキシ）フェニル基、2-ベンジルフェニル基、4-（トリフルオロメトキシ）フェニル基、4-[(1,

1-ジメチル)エチル]フェニル基、3-イソプロポキシフェニル基、4-イソプロポキシフェニル基、4-ヘキシルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-シクロヘキシルフェニル基、4-ベンジルフェニル基、2-クロロフェニル基、2-メチルフェニル基、4-ブチルフェニル基、4-ベンジルオキシフェニル基、3-ベンジルフェニル基、4-ヘキシルオキシフェニル基、3-イソプロピルフェニル基、4-シアノフェニル基、3-シアノフェニル基、4-(エトキシカルボニルメチル)フェニル基、3-(トリフルオロメチルスルファニル)フェニル基、4-(トリフルオロメチルスルファニル)フェニル基、4-(トリフルオロメタンスルホニル)フェニル基、3-エチルフェニル基、4-(1-メチルプロピル)フェニル基、3-ベンゾイルフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-(アセチルアミノ)フェニル基、4-スルファモイルフェニル基、4-(ジフルオロメトキシ)フェニル基、3-メチルスルファニルフェニル基、4-メタンスルホニルフェニル基、3-(ブチルスルファモイル)フェニル基、3-ベンジルオキシフェニル基、4-(p-トルエンスルホニルアミノ)フェニル基、4-モルホリノフェニル基、3-[(1,1-ジメチル)エチル]フェニル基、3-(5-メチルフラン-2-イル)フェニル基、3-スルファモイルフェニル基、3-(トリフルオロメタンスルホニル)フェニル基、3-ヘキシルオキシフェニル基、4-アセチルフェニル基、ビフェニル-2-イル基、ビフェニル-4-イル基、3-[5-フェニル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]フェニル基、3-{5-[(1,1-ジメチル)エチル]-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル}フェニル基、4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]フェニル基、3-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]フェニル基、4-[5-フェニル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]フェニル基

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいアリール基」が「3個以上の置換基を有するフェニル基」である場合、好適な基の具体例としては、下記「置換基群δ-7e」に示す基が挙げられる。

[置換基群 δ-7 e] 3, 5-ビス(トリフルオロメチル)-2-プロモフェニル基、3, 4, 5-トリクロロフェニル基、3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニル基、ペンタフルオロフェニル基、3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル基、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)-2-メチルフェニル基、2, 6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル基、2, 4-ジフルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-クロロ-2-(4-クロロベンゼンスルホニル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、5-クロロ-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル基、2, 3-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル基、2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル基、2, 4, 6-トリメチルフェニル基、2-シアノ-4, 5-ジメトキシフェニル基、2, 4-ジクロロ-5-イソプロポキシフェニル基、2, 3, 5-トリフルオロフェニル基、2, 4, 5-トリクロロフェニル基、5-エトキシ-4-フルオロ-2-ニトロフェニル基

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいアリール基」が「置換基を有していてもよいナフチル基」である場合、好適な基の具体例としては、1-ナフチル基、4-メトキシナフタレン-2-イル基、及び4-ヒドロキシ-3-メチルナフタレン-1-イル基が挙げられる。

Eの定義における「置換基を有していてもよいヘテロアリール基」の「ヘテロアリール基」としては、上記「ヘテロ環基」の定義における「単環式ヘテロアリール基」及び「縮合多環式ヘテロアリール基」と同様の基が挙げられる。好適には、5ないし13員のヘテロアリール基であり、このとき、好適な基の具体例としては、チエニル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、インドリル基、キノリル基、カルバゾリル基、チアゾリル基、及びピラジニル基が挙げられる。

Eの定義における「置換基を有していてもよいヘテロアリール基」の「ヘテロ

アリール基」としては、更に好適には、5員のヘテロアリール基であり、特に更に好適には、チエニル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾリル基、及びチアゾリル基であり、最も好適には、チアゾリル基である。

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいヘテロアリール基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該置換基のヘテロアリール基上での置換位置は特に限定されず、該置換基が2個以上存在する場合、それらは同一であっても異なっていてよい。

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいヘテロアリール基」が「置換基を有していてもよいチアゾリル基」である場合、好適には、「置換基を有していてもよいチアゾール-2-イル基」であり、更に好適には、「モノ置換チアゾール-2-イル基」、及び「ジ置換チアゾール-2-イル基」であり、特に更に好適には、「ジ置換チアゾール-2-イル基」であり、最も好適には、「4, 5-ジ置換チアゾール-2-イル基」である。

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいヘテロアリール基」が「4, 5-ジ置換チアゾール-2-イル基」である場合、好適には、下記「置換基群δ-8e」から選択される基であり、最も好適には、4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-[(2, 2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール-2-イル基である。

[置換基群δ-8e] 5-プロモ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル基、5-プロモ-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル基、5-シアノ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル基、5-メチルチアゾール-2-イル基、4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル基、5-メチル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-(4-フルオロフェニル)-4-メチルチアゾール-2-イル基、4-メチル-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-2-イル基、4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-エチルチアゾール-2-イル基、4-エチル-5-フェニルチアゾ

ールー2-イル基、4-イソプロピル-5-フェニルチアゾール-2-イル基、4-ブチル-5-フェニルチアゾール-2-イル基、4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-[(2, 2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール-2-イル基、4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-(エトキシカルボニル)チアゾール-2-イル基、4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-ピペリジノチアゾール-2-イル基、4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-モルホリノチアゾール-2-イル基、4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル基、4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-(4-フェニルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル基、5-カルボキシメチル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、4, 5-ジフェニルチアゾール-2-イル基、4-ベンジル-5-フェニルチアゾール-2-イル基、5-フェニル-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル基、5-アセチル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-ベンゾイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-エトキシカルボニル-4-(ペンタフルオロフェニル)チアゾール-2-イル基、5-メチルカルバモイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-エチルカルバモイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-イソプロピルカルバモイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-(2-フェニルエチル)カルバモイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-エトキシカルボニル-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル基、5-カルボキシ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル基、5-(エトキシカルボニル)メチル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-カルボキシ-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-プロピルカルバモイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基

上記Eの定義における「置換基を有してもよいヘテロアリール基」が「モノ置換チアゾール-2-イル基」である場合、好適な基の具体例としては、下記「置換基群δ-9e」に示す基が挙げられる。

[置換基群 δ - 9 e] 4 - [(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル基、4-フェニルチアゾール-2-イル基、4 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] チアゾール-2-イル基、4 - (2, 4-ジクロロフェニル) チアゾール-2-イル基、4 - (3, 4-ジクロロフェニル) チアゾール-2-イル基、4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] チアゾール-2-イル基、4 - (2, 5-ジフルオロフェニル) チアゾール-2-イル基、4 - (4-メトキシフェニル) チアゾール-2-イル基、4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] チアゾール-2-イル基、4 - (ペンタフルオロフェニル) チアゾール-2-イル基

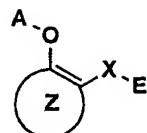
上記一般式 (I) で表される化合物は塩を形成することができる。薬理学的に許容される塩としては、酸性基が存在する場合には、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等の金属塩、又はアンモニウム塩、メチルアンモニウム塩、ジメチルアンモニウム塩、トリメチルアンモニウム塩、ジシクロヘキシルアンモニウム塩等のアンモニウム塩をあげることができ、塩基性基が存在する場合には、例えば、塩酸塩、臭酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の鉱酸塩、あるいはメタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩、フマール酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、マンデル酸塩、ケイ皮酸塩、乳酸塩等の有機酸塩をあげることができる。グリシンなどのアミノ酸と塩を形成する場合もある。本発明の医薬の有効成分としては、薬学的に許容される塩も好適に用いることができる。

上記一般式 (I) で表される化合物又はその塩は、水和物又は溶媒和物として存在する場合もある。本発明の医薬の有効成分としては、上記のいずれの物質を用いてもよい。さらに一般式 (I) で表される化合物は 1 以上の不斉炭素を有する場合があり、光学活性体やジアステレオマーなどの立体異性体として存在する場合がある。本発明の医薬の有効成分としては、純粋な形態の立体異性体、光学対掌体又はジアステレオマーの任意の混合物、ラセミ体などを用いてもよい。

また、一般式（I）で表される化合物が例えば2-ヒドロキシピリジン構造を有する場合、その互変異性体（tautomer）である2-ピリドン構造として存在する場合がある。本発明の医薬の有効成分としては、純粹な形態の互変異性体又はそれらの混合物を用いてもよい。また、一般式（I）で表される化合物がオレフィン性の二重結合を有する場合には、その配置はZ配置又はE配置のいずれでもよく、本発明の医薬の有効成分としてはいずれかの配置の幾何異性体又はそれらの混合物を用いてもよい。

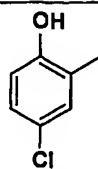
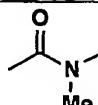
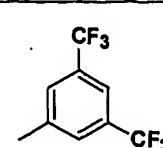
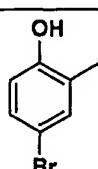
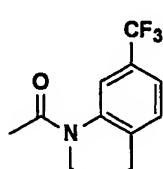
本発明の医薬の有効成分として一般式（I）に包含される化合物を以下に例示するが、本発明の医薬の有効成分は下記の化合物に限定されることはない。なお、下記表において用いられる略語の意味は下記の通りである。

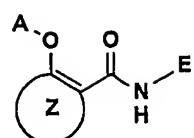
Me：メチル基、Et：エチル基。



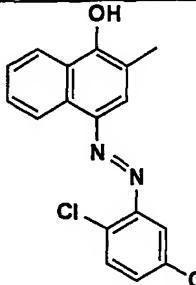
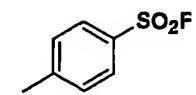
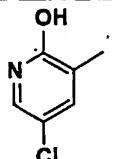
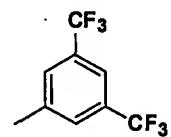
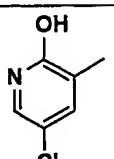
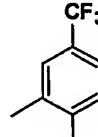
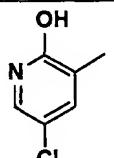
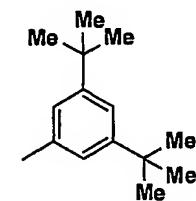
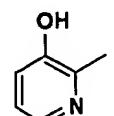
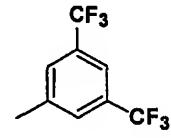
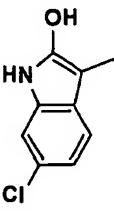
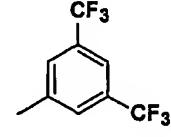
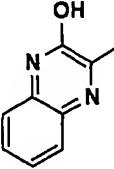
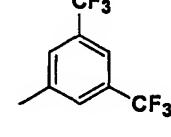
化合物番号	A O Z	X	E
1			
2			
3			
4			
5			
6			

7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			

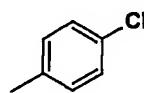
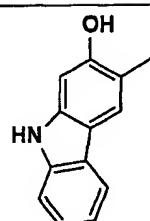
16			
17			

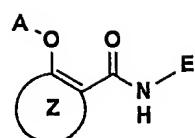


化合物番号		E
18		
19		
20		
21		
22		

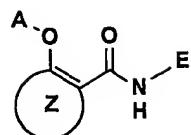
2 3		
2 4		
2 5		
2 6		
2 7		
2 8		
2 9		

30



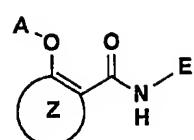


化合物番号	$\text{A}-\text{O}$	E
3 1		
3 2		
3 3		
3 4		

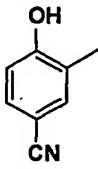
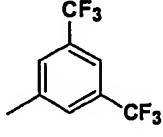
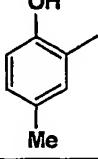
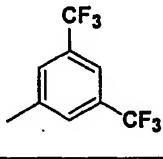
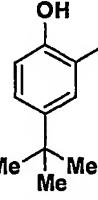
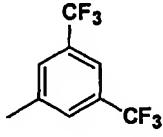
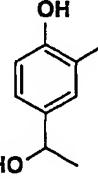
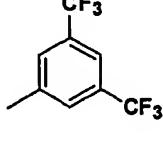
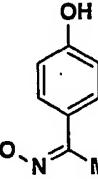
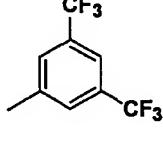
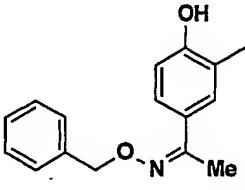
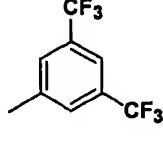
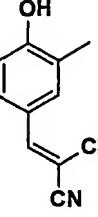
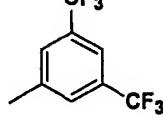


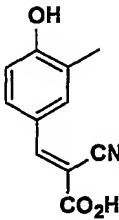
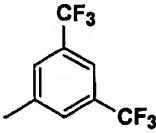
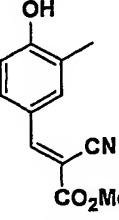
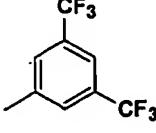
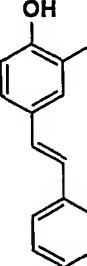
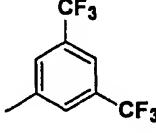
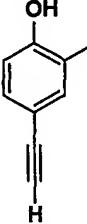
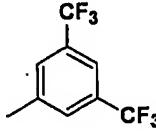
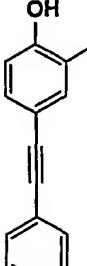
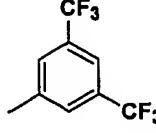
化合物番号	A ○ Z	E
3 5		
3 6		
3 7		
3 8		
3 9		
4 0		

4 1		
4 2		
4 3		
4 4		
4 5		
4 6		
4 7		

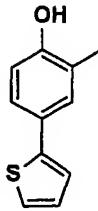
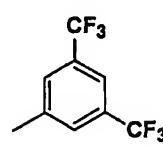
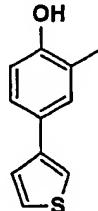
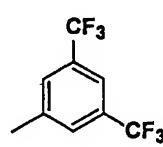
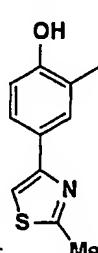
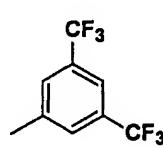
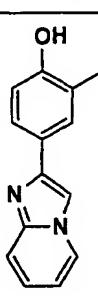
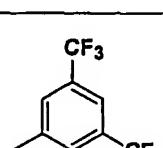
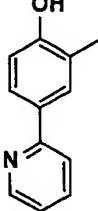
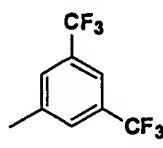
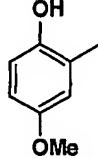
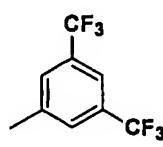


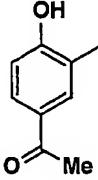
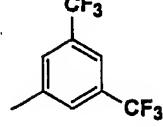
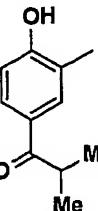
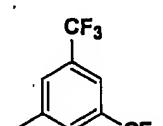
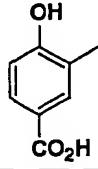
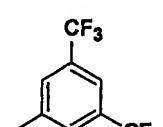
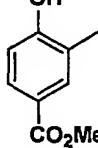
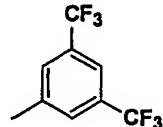
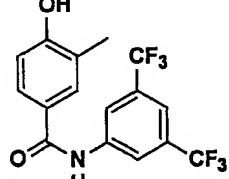
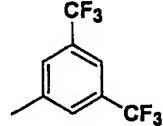
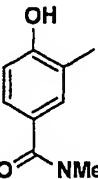
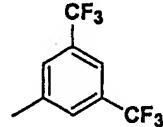
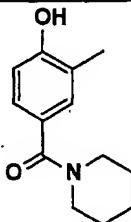
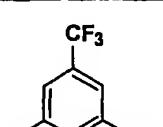
化合物番号	A ○ Z	E
4 8		
4 9		
5 0		
5 1		
5 2		
5 3		

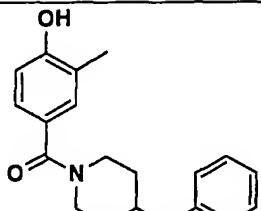
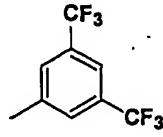
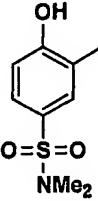
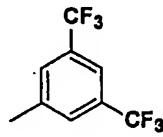
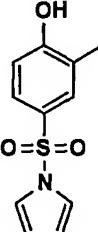
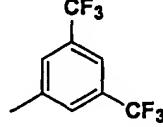
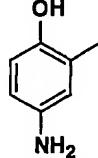
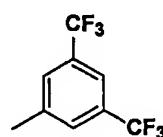
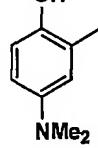
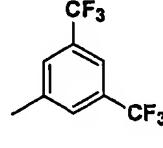
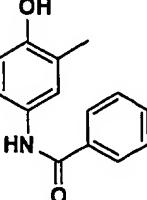
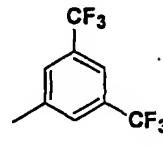
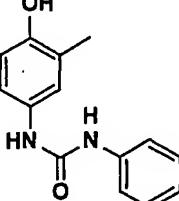
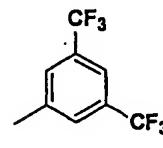
5 4		
5 5		
5 6		
5 7		
5 8		
5 9		
6 0		

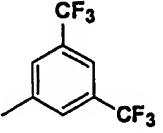
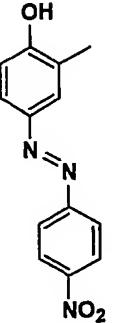
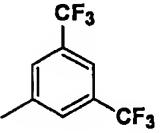
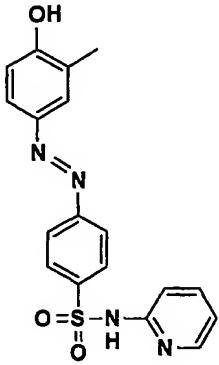
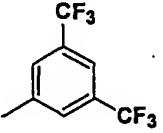
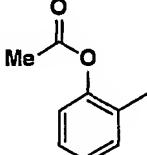
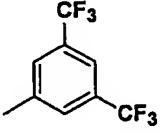
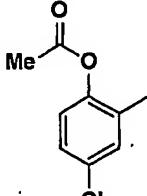
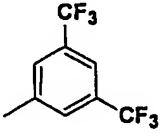
6 1		
6 2		
6 3		
6 4		
6 5		

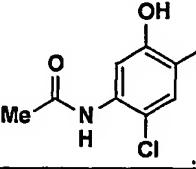
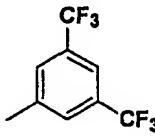
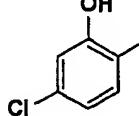
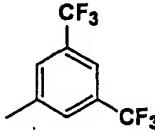
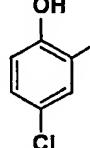
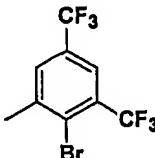
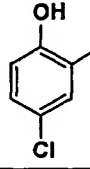
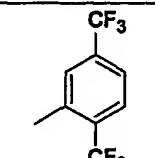
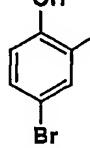
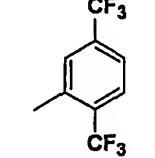
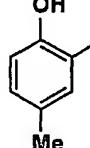
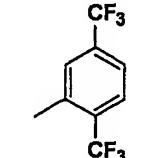
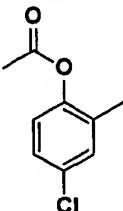
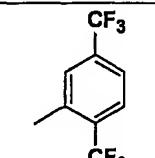
6 6		
6 7		
6 8		
6 9		
7 0		
7 1		

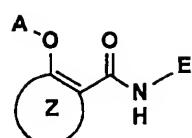
7 2		
7 3		
7 4		
7 5		
7 6		
7 7		

7 8		
7 9		
8 0		
8 1		
8 2		
8 3		
8 4		

8 5		
8 6		
8 7		
8 8		
8 9		
9 0		
9 1		

9 2		
9 3		
9 4		
9 5		
9 6		

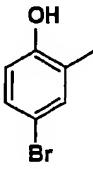
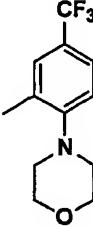
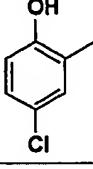
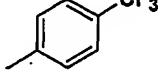
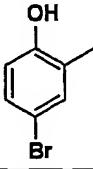
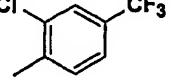
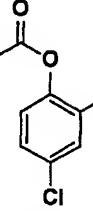
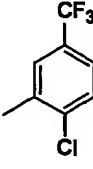
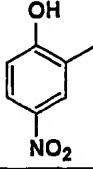
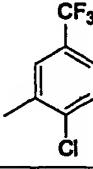
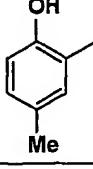
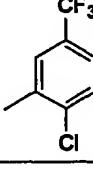
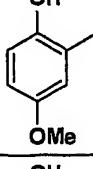
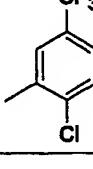
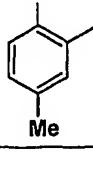
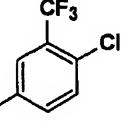
9 7		
9 8		
9 9		
1 0 0		
1 0 1		
1 0 2		
1 0 3		



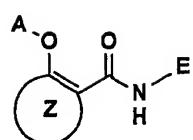
化合物番号		E
104		
105		
106		
107		
108		
109		

110		
111		
112		
113		
114		
115		
116		
117		
118		

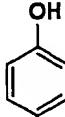
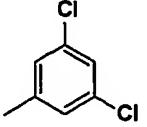
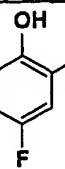
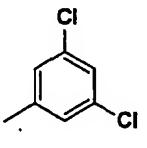
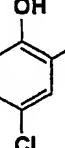
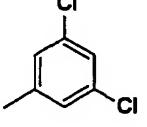
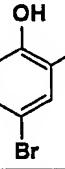
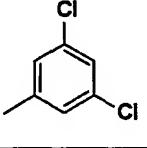
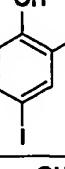
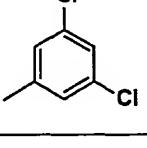
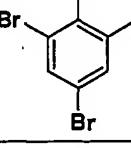
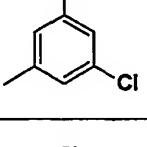
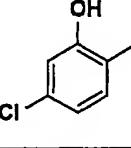
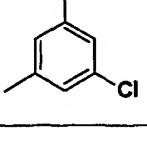
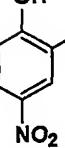
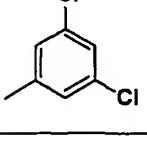
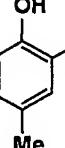
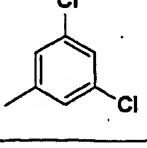
119		
120		
121		
122		
123		
124		
125		
126		

127		
128		
129		
130		
131		
132		
133		
134		

135		
136		
137		
138		



化合物番号	A ○ z	E
139		
140		
141		
142		
143		
144		

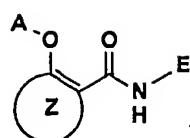
145		
146		
147		
148		
149		
150		
151		
152		
153		

154		
155		
156		
157		
158		
159		
160		
161		

162		
163		
164		
165		
166		
167		
168		

169		
170		
171		
172		
173		
174		
175		

176		
177		
178		
179		



化合物番号	A O Z	E
180		
181		
182		
183		
184		
185		

186		
187		
188		
189		
190		
191		
192		
193		

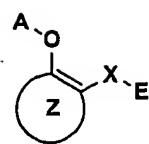
194		
195		
196		
197		
198		
199		
200		

201		
202		
203		
204		
205		
206		
207		

208		
209		
210		
211		
212		
213		
214		

215		
216		
217		
218		
219		
220		

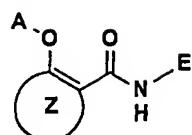
221		
222		
223		



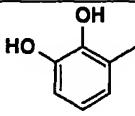
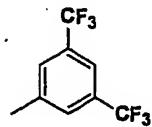
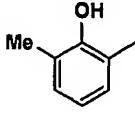
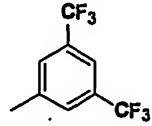
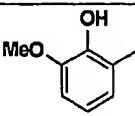
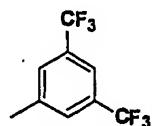
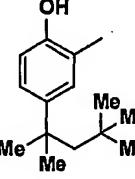
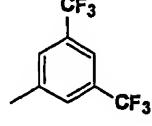
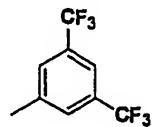
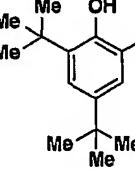
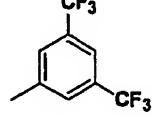
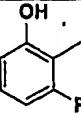
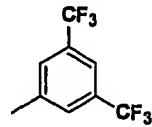
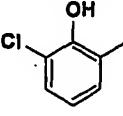
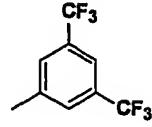
化合物番号	<i>A</i> -O Z	X	E
301			
302			
303			
304			
305			
306			

307			
308			
309			
310			
311			
312			
313			
314			
315			

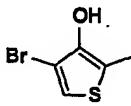
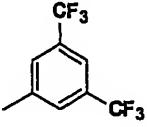
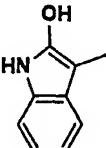
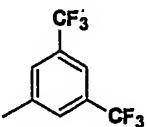
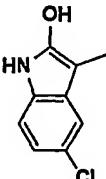
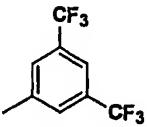
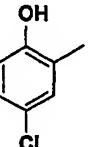
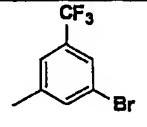
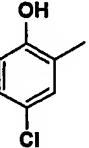
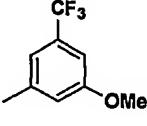
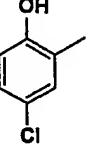
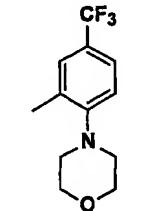
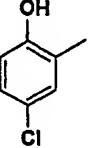
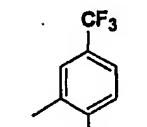
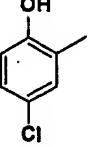
316			
317			
318			
319			
320			
321			



化合物番号	A	E
322		
323		
324		
325		
326		

327		
328		
329		
330		
331		
332		
333		
334		

335		
336		
337		
338		
339		
340		
341		
342		

343		
344		
345		
346		
347		
348		
349		
350		

351		
352		
353		
354		
355		
356		

357		
358		
359		
360		
361		
362		
363		

364		
365		
366		
367		
368		
369		
370		
371		

372		
373		
374		
375		
376		
377		
378		

379		
380		
381		
382		
383		
384		
385		

386		
387		
388		
389		
390		
391		
392		
393		

394		
395		
396		
397		
398		
399		
400		
401		
402		

403		
404		
405		
406		
407		
408		
409		
410		
411		

412		
413		
414		
415		
416		
417		
418		
419		

420		
421		
422		
423		
424		
425		
426		
427		
428		

429		
430		
431		
432		
434		
434		
435		
436		

437		
438		
439		
440		
441		
442		
443		
444		
445		

446		
447		
448		
449		
450		
451		
452		
453		

454		
455		
456		
457		
458		
459		
460		
461		
462		

463		
464		
465		
466		
467		
468		
469		
470		

471		
472		
473		
474		
475		
476		
477		
478		

479		
480		
481		
482		
483		
484		
485		
486		
487		

488		
489		
490		
491		
492		
493		
494		
495		
496		

497		
498		
499		
500		
501		
502		
503		
504		

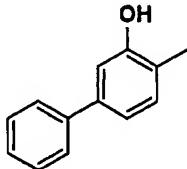
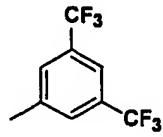
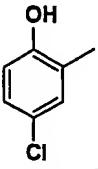
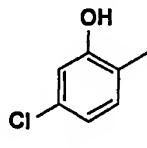
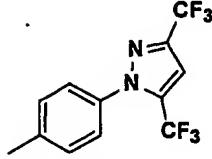
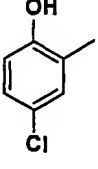
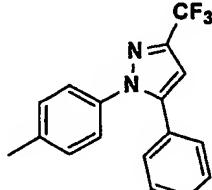
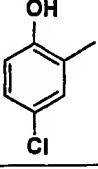
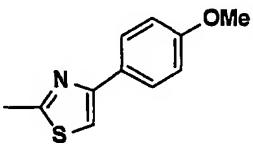
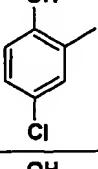
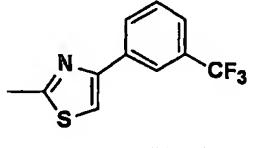
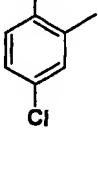
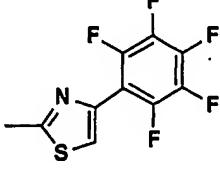
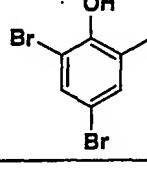
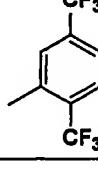
505		
506		
507		
508		
509		
510		
511		
512		
513		

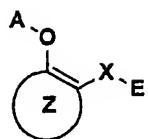
514		
515		
516		
517		
518		
519		
520		
521		

522		
523		
524		
525		
526		
527		
528		
529		

530		
531		
532		
533		
534		
535		
536		
537		

538		
539		
540		
541		
542		
543		
544		

545		
546		
547		
548		
549		
550		
551		
552		



化合物番号		X	E
553			
554			
555			

一般式（I）で示される化合物は紫外線照射に起因するメラノサイトの形質変化及び増殖を抑制する作用を有しており、メラノサイトの形質変化及び増殖に起因する皮膚への色素沈着、及び／又は皮膚癌発生の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用である。より具体的には、本発明の医薬は、日焼け時の色素沈着、アトピー性皮膚炎等の皮膚の炎症に伴なうメラノサイトの形質変化及び増殖による色素沈着、増殖性刺激に起因するメラノサイトの形質変化及び増殖による色素沈着、メラノサイト増殖性の疾患における色素沈着の予防及び／又は治療などに有用である。また、本発明の医薬は、紫外線照射に起因する皮膚癌発生の予防に有用である。

また、本発明の化合物は美白効果を有する有効成分として化粧料に配合することもできる。

さらに、本発明の化合物は細胞増殖性サイトカイン分泌抑制活性を示すことから、ケロイド、乾癬等の細胞細胞増殖性の皮膚疾患の予防及び／又は治療にも有用である。

NF- κ Bの活性化を阻害することにより細胞増殖性サイトカインの分泌を抑制することができると考えられる。一方、「国際公開第02/49632号パンフレット」及び「国際公開第03/103654号パンフレット」には、本発明の医薬の有効成分である一般式（I）に包含される化合物がNF- κ B活性化阻害作用を有することが開示されている。また、「国際公開第02/49632号パンフレット」では289～298ページに、「国際公開第03/103654号パンフレット」では254～265ページにNF- κ B活性化阻害作用の測定結果が開示されている。従って、本発明の医薬の有効成分である一般式（I）に包含される一連の化合物は、上述した様々な薬理作用を示すことが期待される。

本発明の医薬の有効成分としては、一般式（I）で表される化合物及び薬理学的に許容されるそれらの塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の1種又は2種以上を用いることができる。本発明の医薬としては上記の物質自体を用いてもよいが、好適には、本発明の医薬は有効成分

である上記の物質と 1 又は 2 以上の薬学的に許容される製剤用添加物とを含む医薬組成物の形態で提供される。上記医薬組成物において、製剤用添加物に対する有効成分の割合は、1 重量%から 90 重量%程度である。

本発明の医薬は、例えば、顆粒剤、細粒剤、散剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、又は液剤などの経口投与用の医薬組成物として投与してもよいし、静脈内投与、筋肉内投与、若しくは皮下投与用の注射剤、点滴剤、坐剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、点鼻剤、点耳剤、点眼剤、吸入剤、クリーム剤、軟膏剤、パップ剤などの非経口投与用の医薬組成物として投与することもできる。粉末の形態の医薬組成物として調製された製剤を用時に溶解して注射剤又は点滴剤として使用してもよい。特に、本発明の医薬はクリーム剤、軟膏剤、パップ剤などの外用剤として非経口的に局所に適用することが好ましい場合がある。

医薬用組成物の製造には、固体又は液体の製剤用添加物を用いることができる。製剤用添加物は有機又は無機のいずれであってもよい。すなわち、経口用固形製剤を製造する場合は、主薬に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などの形態の製剤を調製することができる。用いられる賦形剤としては、例えば、乳糖、蔗糖、白糖、ブドウ糖、コーンスターチ、デンプン、タルク、ソルビット、結晶セルロース、デキストリン、カオリン、炭酸カルシウム、二酸化ケイ素などを挙げることができる。結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチンなどを挙げることができる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化直物油などを挙げることができる。着色剤としては、通常医薬品に添加することができるものであればいずれも使用することができる。矯味矯臭剤としては、ココア

末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍脳、桂皮末などを使用することができる。これらの錠剤、顆粒剤には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングを付することができる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤等を添加することができる。

経口投与のための液体製剤、例えば、乳剤、シロップ剤、懸濁剤、液剤の製造には、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば水又は植物油を用いることができる。この製剤には、不活性な希釈剤以外に、補助剤、例えば潤滑剤、懸濁補助剤、甘味剤、芳香剤、着色剤又は保存剤を配合することができる。液体製剤を調製した後、ゼラチンのような吸収されうる物質のカプセル中に充填してもよい。非経口投与用の製剤、例えば注射剤又は坐剤等の製造に用いられる溶剤又は懸濁剤としては、例えば、水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、オレイン酸エチル、レシチンを挙げることができる。坐剤の製造に用いられる基剤としては、例えば、カカオ脂、乳化カカオ脂、ラウリン脂、ウイテップゾールを挙げることができる。製剤の調製方法は特に限定されず、当業界で汎用されている方法はいずれも利用可能である。

注射剤の形態にする場合には、担体として、例えば、水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、クエン酸、酢酸、リン酸、乳酸、乳酸ナトリウム、硫酸及び水酸化ナトリウム等の希釈剤；クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム及びリン酸ナトリウム等のpH調整剤及び緩衝剤；ピロ亜硫酸ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸、チオグリコール酸及びチオ乳酸等の安定化剤等が使用できる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するために十分な量の食塩、ブドウ糖、マンニトール又はグリセリンを製剤中に配合してもよく、通常の溶解補助剤、無痛化剤又は局所麻酔剤等を使用することもできる。

軟膏剤、例えば、ペースト、クリーム及びゲルの形態にする場合には、通常使用される基剤、安定剤、潤滑剤及び保存剤等を必要に応じて配合することができ、常法により成分を混合して製剤化することができる。基剤としては、例えば、白色ワセリン、ポリエチレン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチ

レングリコール、シリコン及びベントナイト等を使用することができる。保存剤としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル等を使用することができる。貼付剤の形態にする場合には、通常の支持体に上記軟膏、クリーム、ゲル又はペースト等を常法により塗布することができる。支持体としては、綿、スフ及び化学繊維からなる織布又は不織布；軟質塩化ビニル、ポリエチレン及びポリウレタン等のフィルム又は発泡体シートを好適に使用できる。

本発明の医薬の投与量は特に限定されないが、経口投与の場合には、成人一日あたり有効成分である上記物質の重量として通常 0.01～5,000 mg である。この投与量を患者の年令、病態、症状に応じて適宜増減することが好ましい。前記一日量は一日に一回、又は適当な間隔において一日に 2～3 回に分けて投与してもよいし、数日おきに間歇投与してもよい。注射剤として用いる場合には、成人一日あたり有効成分である上記物質の重量として 0.001～100 mg 程度である。

一般式 (I) で表される化合物及び薬理学的に許容されるそれらの塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の 1 種又は 2 種以上を化粧料に配合することにより、美白作用を有する化粧品を提供することができる。本明細書において用いられる「美白」の用語は「美肌」の概念も包含しており、例えば、色素沈着を抑制し、肌のくすみ、日やけなどによる皮膚の黒化、シミ、ソバカスの防止および改善などを含めて、最も広義に解釈しなければならず、いかなる意味においても限定的に解釈してはならない。本発明の化粧料の形態は特に限定されないが、例えば、乳液、クリーム、化粧水、美容液、パック、洗浄料、メーキャップ化粧料、分散液、軟膏などの形態であってもよい。

本発明の化粧料には、必要に応じて本発明の効果を損なわない範囲で、通常、化粧料、医薬部外品および外用医薬品等の製剤に使用される成分、すなわち、水(精製水、常水、温泉水、深層水等)、アルコール類、油剤、界面活性剤、粉体、増粘剤、紫外線防止剤、抗菌剤、着香料、pH調整剤、清涼剤、植物・動物・微生物

由来抽出物、血行促進剤、収斂剤、抗脂漏剤、美白剤、抗炎症剤、抗シワ剤、活性酸素消去剤、抗酸化剤、細胞賦活剤、保湿剤またはキレート剤等の1種又は2種以上を加えることができる。化粧料における一般式(I)で表される化合物及び薬理学的に許容されるそれらの塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の配合量は、化粧料の形態や美白成分である上記の物質の種類などに応じて当業者が適宜選択可能であるが、例えば、0.0001重量%～10重量%程度である。

実施例

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。実施例中、化合物番号は、「国際公開第03/103647号パンフレット」に記載された化合物の番号と対応させてある。

試験例1：紫外線照射に起因するメラノサイト増殖抑制試験

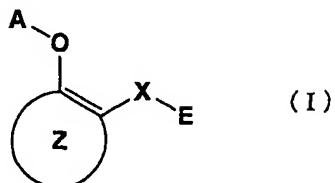
メラノサイトを定法に従って培養し、紫外線照射下薬剤の存在又は非存在下でのメラノサイトの増殖を測定した。その結果、「国際公開第03/103647号パンフレット」に記載された化合物番号50番の化合物(N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド)は1 μ g/mlの濃度でメラノサイトの形質変化および増殖をほぼ完全に抑制した。

産業上の利用の可能性

本発明の医薬は皮膚への色素沈着及び/又は皮膚癌発生の予防及び/又は治療のための医薬として有用である。

請求の範囲

1. 下記一般式（I）：



(式中、

Xは、主鎖の原子数が2ないし5である連結基（該連結基は置換基を有していてもよい）を表し、

Aは、水素原子又はアセチル基を表し、

Eは、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基を表し、

環Zは、式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他に更に置換基を有していてもよいアレーン、又は式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他に更に置換基を有していてもよいヘテロアレーンを表す）で表される化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む、皮膚への色素沈着及び／又は皮膚癌発生の予防及び／又は治療のための医薬。

2. Xが、下記連結基群 α より選択される基（該基は置換基を有していてもよい）であり、

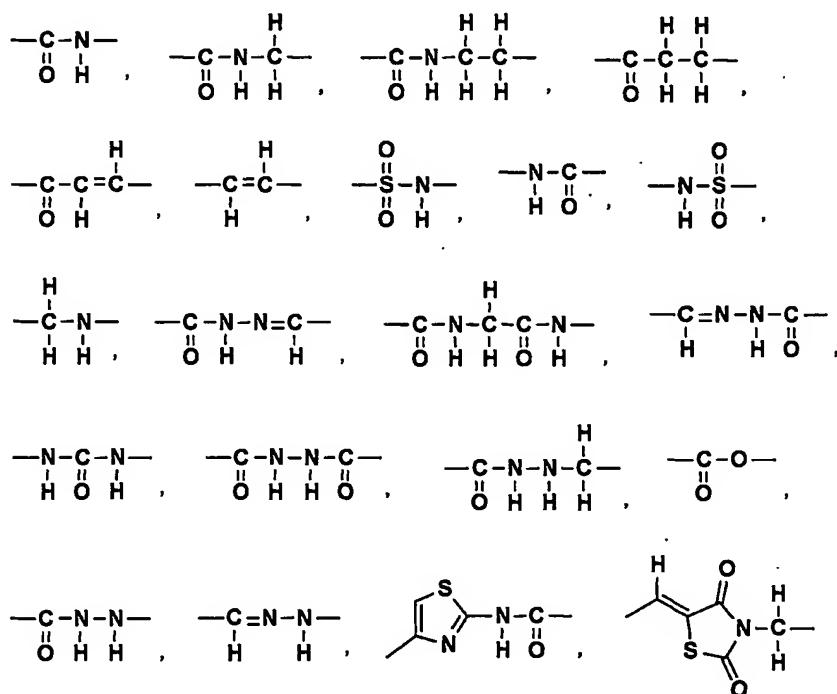
Aが、水素原子又はアセチル基であり、

Eが、置換基を有していてもよいC₆～C₁₀のアリール基又は置換基を有していてもよい5ないし13員のヘテロアリール基であり、

環Zが、式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、

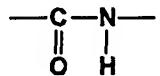
X及びEは上記定義と同義である)で表される基の他に更に置換基を有していてもよいC₆～C₁₀のアレーン、又は式-O-A(式中、Aは上記定義と同義である)及び式-X-E(式中、X及びEは上記定義と同義である)で表される基の他に更に置換基を有していてもよい5ないし13員のヘテロアレーンである請求の範囲第1項に記載の医薬。

[連結基群α] 下記式:



(式中、左側の結合手が環Zに結合し右側の結合手がEに結合する)

3. Xが、下記式:



(式中、左側の結合手が環Zに結合し右側の結合手がEに結合する)で表される基(該基は置換基を有していてもよい)であり、
Aが、水素原子又はアセチル基であり、
Eが、置換基を有していてもよいC₆～C₁₀のアリール基又は置換基を有していてもよい5ないし13員のヘテロアリール基であり、

環Zが、式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他に更に置換基を有していてもよいC₆～C₁₀のアレーン、又は式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他に更に置換基を有していてもよい5ないし13員のヘテロアレーンである請求の範囲第1項に記載の医薬。

4. Aが、水素原子又はアセチル基であり、
Eが、置換基を有していてもよいフェニル基、又は置換基を有していてもよいチアゾール-2-イル基であり、

環Zが、式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他に更に置換基を有していてもよいベンゼン環、又は式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他に更に置換基を有していてもよいナフタレン環である請求の範囲第3項に記載の医薬。

5. Aが、水素原子であり、
Eが、2, 5-ジ置換フェニル基、3, 5-ジ置換フェニル基、又は4, 5-ジ置換チアゾール-2-イル基であり、

環Zが、式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他に更に1ないし3個の置換基を有するベンゼン環である請求の範囲第3項に記載の医薬。

6. Aが、水素原子であり、
Eが、2, 5-ジ置換フェニル基（但し、該置換基の少なくとも1個はトリフルオロメチル基である）、3, 5-ジ置換フェニル基（但し、該置換基の少なくとも1個はトリフルオロメチル基である）、又は4, 5-ジ置換チアゾール-2-イル基であり、

環Zが、式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他に更に下記「置換基群γ-」

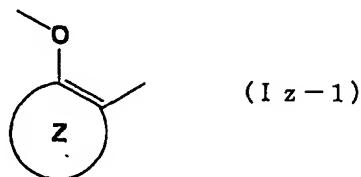
1 z」から選択される基を1ないし3個有するベンゼン環である請求の範囲第3項に記載の医薬。

[置換基群 γ -1 z] ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メトキシ基、メチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル基、2-フェニルエテノ-1-イル基、2, 2-ジシアノエテノ-1-イル基、2-シアノ-2-(メトキシカルボニル)エテノ-1-イル基、2-カルボキシ-2-シアノエテノ-1-イル基、エチニル基、フェニルエチニル基、(トリメチルシリル)エチニル基、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、フェニル基、4-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-フルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2-フェネチル基、1-ヒドロキシエチル基、1-(メトキシイミノ)エチル基、1-[(ベンジルオキシ)イミノ]エチル基、2-チエニル基[チオフェン-2-イル基]、3-チエニル基[チオフェン-3-イル基]、1-ピロリル基[ピロール-1-イル基]、2-メチルチアゾール-4-イル基、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル基、2-ピリジル基[ピリジン-2-イル基]、アセチル基、イソブチリル基、ピペリジノカルボニル基、4-ベンジルピペリジノカルボニル基、(ピロール-1-イル)スルホニル基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル基、N, N-ジメチルカルバモイル基、スルファモイル基、N, N-ジメチルスルファモイル基、アミノ基、N, N-ジメチルアミノ基、アセチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、メタンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、3-フェニルウレイド基、(3-フェニル)チオウレイド基、(4-ニトロフェニル)ジアゼニル基、{[4-(ピリジン-2-イル)スルファモイル]フェニル}ジアゼニル基

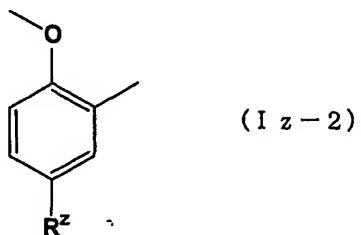
7. Aが、水素原子であり、

Eが、下記「置換基群 δ -3 e」、「置換基群 δ -5 e」及び「置換基群 δ -8 e」から選択される基であり、

一般式 (I) における環 Z を含む下記部分構造式 (I z - 1) :



が、下記式 (I z - 2) :



(式中、R^zは、下記「置換基群γ-2z」から選択される基を表す) である請求の範囲第3項に記載の医薬。

[置換基群δ-3e] 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-メチルスルファニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(1-ピロリジニル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-モルホリノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(2-ナフチルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(2,2-トリフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(4-クロロ-3,5-ジメチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-ピペリジノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(4-

—メチルフェノキシ) —5—(トリフルオロメチル) フェニル基、2—(4—クロロフェノキシ) —5—(トリフルオロメチル) フェニル基、2—(4—シアノフェノキシ) —5—(トリフルオロメチル) フェニル基、2—(4—メトキシフェノキシ) —5—(トリフルオロメチル) フェニル基

[置換基群δ-5e] 3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル基、3-フルオロ-5—(トリフルオロメチル) フェニル基、3-ブロモ-5—(トリフルオロメチル) フェニル基、3-メトキシ-5—(トリフルオロメチル) フェニル基、3-カルボキシ-5—(トリフルオロメチル) フェニル基

[置換基群δ-8e] 5-ブロモ-4—[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル基、5-ブロモ-4—(トリフルオロメチル) チアゾール-2-イル基、5-メチルチアゾール-2-イル基、4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル基、5-メチル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5—(4-フルオロフェニル) -4-メチルチアゾール-2-イル基、4-メチル-5—[3—(トリフルオロメチル) フェニル] チアゾール-2-イル基、4—[(1, 1-ジメチル) エチル] -5-エチルチアゾール-2-イル基、4-エチル-5-フェニルチアゾール-2-イル基、4-イソプロピル-5-フェニルチアゾール-2-イル基、4-ブチル-5-フェニルチアゾール-2-イル基、4—[(1, 1-ジメチル) エチル] -5—[(2, 2-ジメチル) プロピオニル] チアゾール-2-イル基、4—[(1, 1-ジメチル) エチル] -5—(エトキシカルボニル) チアゾール-2-イル基、4—[(1, 1-ジメチル) エチル] -5-ピペリジノチアゾール-2-イル基、4—[(1, 1-ジメチル) エチル] -5-モルホリノチアゾール-2-イル基、4—[(1, 1-ジメチル) エチル] -5—(4-メチルピペラジン-1-イル) チアゾール-2-イル基、4—[(1, 1-ジメチル) エチル] -5—(4-フェニルピペラジン-1-イル) チアゾール-2-イル基、5-カルボキシメチル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、4, 5-ジフェニルチアゾ

ールー2-イル基、4-ベンジル-5-フェニルチアゾール-2-イル基、5-フェニル-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル基、5-アセチル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-ベンゾイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-エトキシカルボニル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-エトキシカルボニル-4-(ペンタフルオロフェニル)チアゾール-2-イル基、5-メチルカルバモイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-エチルカルバモイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-イソプロピルカルバモイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-(2-フェニルエチル)カルバモイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-エトキシカルボニル-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル基、5-カルボキシ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル基、5-(エトキシカルボニル)メチル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-カルボキシ-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-プロピルカルバモイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基

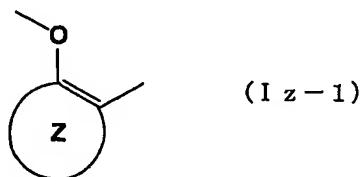
[置換基群γ-2z] ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メトキシ基、メチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、1,1,3,3-テトラメチルブチル基、2-フェニルエテン-1-イル基、2,2-ジシアノエテン-1-イル基、2-シアノ-2-(メトキシカルボニル)エテン-1-イル基、2-カルボキシ-2-シアノエテン-1-イル基、エチニル基、フェニルエチニル基、(トリメチルシリル)エチニル基、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、フェニル基、4-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-フルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2-フェネチル基、1-ヒドロキシエチル基、1-(メトキシイミノ)エチル基、1-[(ベンジルオキシ)イミノ]エチル基、2-チエニル基、3-チエニル基、1-ピロリル基、2-メチルチアゾール-4-イル基、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル基、2-ピリジル基、アセチル基、イソブチリル基、ピペリジノカルボニル基、4-ベンジルピペリジノカルボニル基、(ピロール-1-イル)スルホニル基、カルボキシ基、メトキシカルボ

ニル基、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル基、N, N-ジメチルカルバモイル基、スルファモイル基、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]スルファモイル基、N, N-ジメチルスルファモイル基、アミノ基、N, N-ジメチルアミノ基、アセチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、メタンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、3-フェニルウレイド基、(3-フェニル)チオウレイド基、(4-ニトロフェニル)ジアゼニル基、{[4-(ピリジン-2-イル)スルファモイル]フェニル}ジアゼニル基

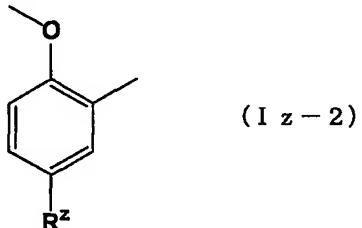
8. Aが、水素原子であり、

Eが、上記「置換基群δ-3e」、「置換基群δ-5e」及び「置換基群δ-8e」から選択される基であり、

一般式(I)における環Zを含む下記部分構造式(Iz-1)：



が、下記式(Iz-2)：

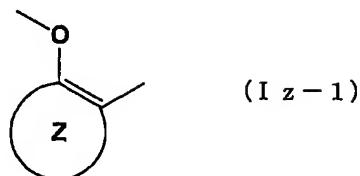


(式中、Rzは、ハロゲン原子を表す)である請求の範囲第3項に記載の医薬。

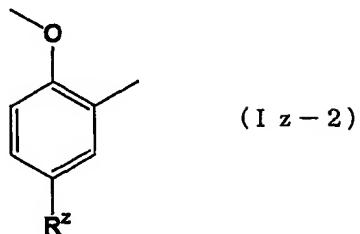
9. Aが、水素原子であり、

Eが、2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基、又は4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-[(2, 2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール-2-イル基であり、

一般式(I)における環Zを含む下記部分構造式(Iz-1)：



が、下記式 (I z - 2) :

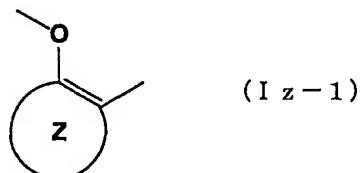


(式中、R^zは、ハロゲン原子を表す) である請求の範囲第3項に記載の医薬。

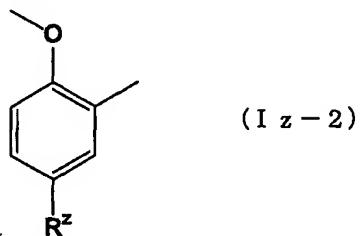
10. Aが、水素原子であり、

Eが、3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル基であり、

一般式 (I) における環Zを含む下記部分構造式 (I z - 1) :



が、下記式 (I z - 2) :

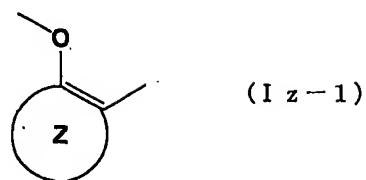


(式中、R^zは、ハロゲン原子を表す) である請求の範囲第3項に記載の医薬。

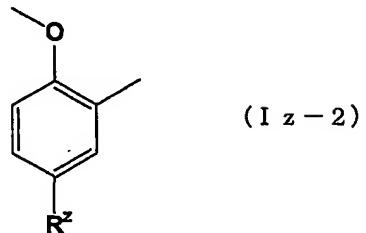
11. Aが、水素原子であり、

Eが、置換基を有していてもよいC₆～C₁₀のアリール基又は置換基を有していてもよい5ないし13員のヘテロアリール基であり、

一般式 (I) における環Zを含む下記部分構造式 (I z - 1) :



が、下記式 (I z - 2) :

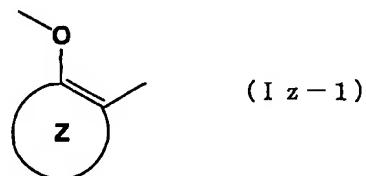


(式中、R^zは、ハロゲン原子を表す) である請求の範囲第3項に記載の医薬。

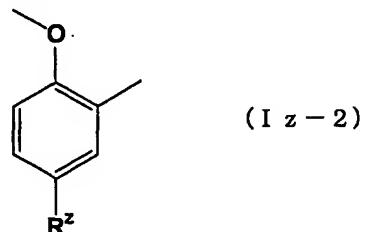
12. Aが、水素原子であり、

Eが、2, 5-ジ置換フェニル基、3, 5-ジ置換フェニル基、又は4, 5-ジ置換チアゾール-2-イル基であり、

一般式 (I) における環Zを含む下記部分構造式 (I z - 1) :



が、下記式 (I z - 2) :



(式中、R^zは、ハロゲン原子を表す) である請求の範囲第3項に記載の医薬。

13. Aが、水素原子であり、

Eが、3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル基であり、

環Zが、式-O-A (式中、Aは上記定義と同義である) 及び式-X-E (式中、

X及びEは上記定義と同義である)で表される基の他に更に置換基を有していてもよいC₆～C₁₀のアレーン、又は式-O-A(式中、Aは上記定義と同義である)及び式-X-E(式中、X及びEは上記定義と同義である)で表される基の他に更に置換基を有していてもよい5ないし13員のヘテロアレーンである請求の範囲第3項に記載の医薬。

14. 一般式(I)で表される化合物が、「国際公開第03/103647号パンフレット」に記載された化合物番号1ないし555からなる群から選択される化合物である請求の範囲第2項に記載の医薬。

15. 一般式(I)で表される化合物が、「国際公開第03/103647号パンフレット」に記載された化合物番号18ないし223、及び322ないし555からなる群から選択される化合物である請求の範囲第3項に記載の医薬。

16. 紫外線照射に起因するメラノサイトの形質変化及び/又は増殖抑制作用を有する請求の範囲第1項ないし第15項のいずれか1項に記載の医薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/010558

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61K31/167, A61P17/00, A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ A61K31/00-31/167, A61P17/00, A61P35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/0083386 A1 (Yuan, J.), 01 May, 2003 (01.05.03), Claim 6; Fig. 3 (Family: none)	1-5
X	WO 02/076926 A1 (SCHERING CORP.), 03 October, 2002 (03.10.02), Claim 35; examples 34 to 37, 40 & EP 1355875 A1	1-4
X	WO 02/067919 A1 (SMITHKLINE BEECHEM CORP.), 06 September, 2002 (06.09.02), Full text & EP 1357909 A1	1-4

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 01 September, 2004 (01.09.04)	Date of mailing of the international search report 26 October, 2004 (26.10.04)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2004/010558

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 11-21225 A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 26 January, 1999 (26.01.99), Claim 1; compound No. I-IV (Family: none)	1-4
P,X	WO 03/103655 A1 (Institute of Medicinal Molecular Design Inc.), 18 December, 2003 (18.12.03), Full text & AU 2003/242108 A1	1-16
P,X	WO 2004/006906 A2 (COMBINATORX, INC.), 22 January, 2004 (22.01.04), Claim 19; table 2; example 1 & AU 2003/249244 A1	1-4
Y	WO 02/49632 A1 (Institute of Medicinal Molecular Design Inc.), 27 June, 2002 (27.06.02), Full text & EP 1352650 A1	1-16
Y	BERKING, C., et al., Basic Fibroblast Growth Factor and Ultraviolet B Transform Melanocytes in Human Skin, Am.J.Pathol., 2001, 158(3), pp. 943-953; pages 943, right column, lines 4 to 32	1-16
Y	SINGH, R.K. et al., IL-8 expression in malignant melanoma: implications in growth and metastasis, Histol.Histopathol., 2000, 15, pages 843 to 849; full text	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/010558

Observations on the clearness of claim, description and drawings or the adequate support of claim by description are made below.

Concerning claims 1-9 and 11-16

Claims 1-9 and 11-16 describe drugs containing as the active ingredient compounds represented by the general formula (I) in claim 1.

However, the chemical structure common to the compounds represented by the general formula (I) is only a very small moiety of the whole of each compound, and the general formula (I) includes many compounds which are so unclear and so different in the structure as not to specify particular compounds. Additionally, the test in the description reveals only that one compound inhibits melanocyte proliferation, so that other compounds represented by the general formula (I) are not considered even in view of the description as exhibiting activity similar to that of the test compound.

Accordingly, it cannot be considered even in view of the disclosure of claim and description that the invention is so clearly and adequately supported as to be carried out by a person skilled in the art, except for the invention of claim 10 which is considered as relating to compounds having a chemical structure similar to that of the compound whose specific activity is ascertained in the description and the inventions corresponding thereto.

In claims 14 and 15, the particular compounds serving as active ingredients are described in terms of document numbers. However, what compounds correspond to the particular ones cannot be known at all on the basis of the disclosure of the claim and the description. Thus, the inventions of claims 14 and 15 are not disclosed clearly and concisely. The same applies to claim 16 referring to claims 14 and 15.

Since the invention is inadequately disclosed, this international search report covers only the rational scope of invention concluded from the scope of invention disclosed in the description..

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' A61K31/167, A61P17/00, A61P35/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' A61K31/00-31/167, A61P17/00, A61P35/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY(STN), CAPLUS(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US 2003/0083386 A1 (Yuan, J.) 2003.05.01, 請求項6, Fig.3 (ファミリーなし)	1-5
X	WO 02/076926 A1 (SCHERING CORPORATION) 2002.10.03, 請求項35, 実施例34-37, 40 & EP 1355875 A1	1-4

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「I」優先権主張に疑惑を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 01.09.2004	国際調査報告の発送日 26.10.2004
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 荒木 英則 4C 3437 電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C(続き) .	関連すると認められる文献	関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	WO 02/067919 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) N) 2002. 09. 06, 全文 & EP 1357909 A1	1-4
X	JP 11-21225 A (田辺製薬株式会社) 1999. 01. 26, 請求項1, 化合物番号 I - IV (ファミリーなし)	1-4
PX	WO 03/103655 A1 (株式会社医薬分子設計研究所) 2003. 12. 18, 全文 & AU 2003/242108 A1	1-16
PX	WO 2004/006906 A2 (COMBINATORIX, INCORPORATED) 2004. 01. 22, 請求項19, Table 2, 実施例1 & AU 2003/249244 A1	1-4
Y	WO 02/49632 A1 (株式会社医薬分子設計研究所) 2002. 06. 27, 全文 & EP 1352650 A1	1-16
Y	BERKING, C., et al., Basic Fibroblast Growth Factor and Ultraviolet B Transform Melanocytes in Human Skin, Am. J. Pathol., 2001, 158(3), pp. 943-953 第943頁右欄第4-32行目	1-16
Y	SINGH, R. K., et al., IL-8 expression in malignant melanoma: implications in growth and metastasis, Histol. Histopathol., 2000, 15, pp. 843-849, 全文	1-16

請求の範囲、明細書及び図面の明瞭性又は請求の範囲の明細書による十分な裏付けについての意見を次に示す。

請求の範囲1-9及び11-16について

請求の範囲1-9, 11-16には、請求の範囲1の式(I)で表される化合物を有効成分として含有する医薬について記載されている。

しかし、式(I)で表わされる化合物に共通の化学構造は化合物全体のごく僅かにすぎず、具体的化合物を特定し得ないほどに不明確な、互いの構造が著しく異なる多数の化合物群がこれに包含されるところ、明細書の記載をみても、一の化合物におけるメラノサイト増殖抑制試験が確認されているのみであるから、かかる明細書の記載によっては、式(I)により表される他の化合物が一律に被試験化合物と同様の作用を有するものとは認められない。

したがって、かかる請求の範囲及び明細書の記載によっては、明細書で具体的な作用が確認されている化合物と同等の化学構造を有するものと認められる、請求の範囲10に係る発明及びこれに相当する部分以外の発明に関しては、当業者が当該発明を実施することができる程度に明確かつ十分な裏付けがなされたものとも認められない。

また、請求の範囲14及び15では具体的な有効成分となる化合物を文献番号により特定するよう記載されているが、本願請求の範囲及び明細書の記載に基づいてはいかなる化合物がこれに該当するのかが全く判断できないため、かかる記載によってはこれらの請求の範囲に係る発明が明確かつ簡潔に記載されたものということはできず、これを引用する請求の範囲16についても同様である。

そして、本願はこのように発明が十分に開示されたものではないため、国際調査報告の作成にあたっては、明細書において開示された発明の範囲からみて合理的な範囲内を先行技術調査の対象とした。